

# Stenotrophomonas maltophilia induzierte Endophthalmitis

Irina Eschler

2004

Aus der Medizinischen Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Vorstand: Prof. Dr. med. D. Schlöndorff

## Stenotrophomonas maltophilia induzierte Endophthalmitis

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Irina Eschler  
aus Kaiserslautern  
2004

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Bogner
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. St. Odenbreit
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h. c. K. Peter
Tag der mündlichen Prüfung:	15.07.2004

# **INHALTSVERZEICHNIS**

- 1. Einleitung**
- 2. Literaturübersicht**
  - 2.1 Postoperative Endophthalmitis:  
Krankheitsbild, Erreger, Therapie
    - 2.1.1 Katarakt / Kataraktextraktion
    - 2.1.2 Inzidenz der postoperativen Endophthalmitis
    - 2.1.3 Endophthalmitis: Definition und Einteilung
    - 2.1.4 Prädisponierende Faktoren
    - 2.1.5 Verlauf und klinisches Erscheinungsbild
    - 2.1.6 Diagnose der akuten Endophthalmitis
    - 2.1.7 Erregerspektrum
    - 2.1.8 Therapie
      - 2.1.8.1 Medikamentöse Therapie
      - 2.1.8.2 Chirurgische Therapie
  - 2.2 *Stenotrophomonas maltophilia*
    - 2.2.1 Ätiologie
    - 2.2.2 Morphologie, Genetik und Biochemie
    - 2.2.3 Syntheseprodukte und Virulenzfaktoren
    - 2.2.4 Risikofaktoren für den Erwerb einer Infektion durch *S. maltophilia*
    - 2.2.5 Spektrum der Infektionen
    - 2.2.6 Okuläre Infektionen
    - 2.2.7 Resistenzmechanismen
    - 2.2.8 Therapie und Resistenzsituation
      - 2.2.8.1 Resistenzsituation Cotrimoxazol
      - 2.2.8.2 Resistenzsituation Ciprofloxacin
  - 2.3 Penetration von Antibiotika in das menschliche Auge

- 2.3.1 Cotrimoxazol
  - 2.3.1.1 Wirkung
  - 2.3.1.2 Nebenwirkung
  - 2.3.1.3 Penetration in das menschliche Auge
- 2.3.2 Ciprofloxacin
  - 2.3.2.1 Wirkung
  - 2.3.2.2 Nebenwirkung
  - 2.3.2.3 Penetration in das menschliche Auge
- 2.4 Zielsetzung

### **3. Patienten und Methoden**

- 3.1 Definition des Patientenkollektivs
- 3.2 Ursache und Beginn der Infektion
- 3.3 Therapie
- 3.4 Datenerhebung und Dokumentation
- 3.5 Resistenzschemata und mikrobiologische Daten
- 3.6 Statistische Auswertung
  - 3.6.1 Auswertung der Visuswerte
  - 3.6.2 Auswertung der Blutwerte
  - 3.6.3 Auswertung der Patientenfragebögen

### **4. Ergebnisse**

- 4.1 Mikrobiologische Befunde
  - 4.1.1 Befunde der kontaminierten Materialien
  - 4.1.2 Resistenzschemata der isolierten Biotypen
- 4.2 Therapie
- 4.3 Ophthalmologische Ergebnisse
  - 4.3.1 Visus
  - 4.3.2 Häufigkeiten Vitrektomie und Vorderkammerspülung
  - 4.3.3 Rezidive und Komplikationen

- 4.3.3.1 Kasuistik Patient 13
- 4.4 Therapieinduzierte unerwünschte Wirkungen
  - 4.4.1 Auswertung der Patientenfragebögen
  - 4.4.2 Auswertung der Ärztefragebögen
  - 4.4.3 Kasuistiken ausgewählter Patienten
- 4.5 Ergebnisse der Blutuntersuchungen
- 4.6 Andere Erkrankungen
  - 4.6.1 Diabetes mellitus
- 5. Diskussion**
  - 5.1 Antibiotika
    - 5.1.1 Resistenzsituation
      - 5.1.1.1 Resistenzsituation Ciprofloxacin
      - 5.1.1.2 Resistenzsituation Cotrimoxazol
      - 5.1.1.3 Resistenzsituation der intravitreal injizierten Antibiotika
    - 5.1.2 Wirksamkeit und Penetration systemischer Antibiotika im menschlichen Auge
      - 5.1.2.1 Ciprofloxacin
      - 5.1.2.2 Cotrimoxazol
  - 5.2 Vitrektomie und intravitreale Therapie
  - 5.3 Funktionelle Resultate
  - 5.4 Unerwünschte Wirkung der systemischen Antibiotikatherapie
    - 5.4.1 Thrombozyten
    - 5.4.2 Lymphozyten
    - 5.4.3 Leber
    - 5.4.4 Niere
    - 5.4.5 Magen-Darm-Trakt
    - 5.4.6 Haut
    - 5.4.7 ZNS
    - 5.4.8 Stoffwechsel

5.5	Bewertung der Ergebnisse
5.5.1	Vorteile der durchgeführten Therapie
5.5.2	Nachteile der durchgeführten Therapie
5.5.3	Darstellung der Limitationen dieser Arbeit
5.5.4	Positive Anmerkung
5.5.5	Bedeutung der Ergebnisse
<b>6.</b>	<b>Schlussfolgerung</b>
<b>7.</b>	<b>Zusammenfassung</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>
<b>9.</b>	<b>Anhang</b>
9.1	Fragebogen Internisten I
9.2	Fragebogen Internisten II
9.3	Fragebogen Augenärzte
9.4	Fragebogen Patienten
9.5	Danksagung
9.6	Curriculum vitae

## **1. Einleitung**

„Nach Staroperation war es an der Münchner Augenklinik Herzog Carl Theodor in der vergangenen Woche bei 26 Patienten zu bakteriellen Infektionen im Auge gekommen. Wie die am Sonntag Nachmittag abgeschlossenen Untersuchungen des Max-von-Pettenkofer-Instituts für medizinische Hygiene der Universität München und des Landesuntersuchungsamtes für das Gesundheitswesen Südbayern ergaben, war die Ursache eine bakterielle Verunreinigung des bei den Operationen verwendeten Medizinproduktes. Die Erreger in der Spüllösung wurden als „*Stenotrophomonas maltophilia*“ identifiziert“.

Quelle: Pressemeldung des bayerischen Staatsministeriums für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit, 28. Juni 1999.

Das oben stehende Zitat des bayerischen Staatsministeriums beschreibt die Vorfälle im Juni 1999 in einer Münchner Augenklinik. Der dramatische Verlauf der Erkrankungen und die hohe Anzahl der betroffenen Patienten war Anlass für das Entstehen dieser medizinischen Doktorarbeit.

Der graue Star (gr.: cataracta) ist eine häufige Erkrankung des menschlichen Auges, welche bei protrahiertem Verlauf durch einen operativen Eingriff therapiert wird (90). Die Kataraktextraktion ist die häufigste Operation am Auge (51). Bei der Kataraktextraktion wird intraoperativ eine Spüllösung verwendet, welche nach den Richtlinien des Medizinprodukte Gesetzes bewertet, untersucht und verpackt wird. Diese Lösung wurde in unserem Fallbeispiel durch die Herstellerfirma unsteril abgefüllt und mit *Stenotrophomonas maltophilia*, einem gramnegativen Stäbchenbakterium, kontaminiert. Die operierenden Augenärzte benutzten intraoperativ die betroffenen Chargen der Lösungen, welche rein äußerlich nicht als infektiös zu identifizieren waren, da die Flaschen original verpackt und verschlossen waren. Die in München im Sommer 1999 operierten und infizierten 26 Patienten (acht weitere Patienten in Düsseldorf und Krefeld)



erkrankten innerhalb von ein bis zwei Tagen an einer *S. maltophilia* induzierten Endophthalmitis. Es handelte sich um die grösste bisher bekannt gewordene *S. maltophilia*-Infektionskette in der Ophthalmologie. In einer notfallmäßigen Informationskampagne wurden alle in Deutschland operierenden Augenkliniken und Praxen gewarnt, um weitere Erkrankungsfälle zu verhindern. Insgesamt wurden 6000 Flaschen der beiden kontaminierten Chargen der angeblich sterilen und pyrogenfreien Spüllösung zurück gerufen. Über *S. maltophilia* wurde in der Literatur oft berichtet. Der Keim verursachte aber bis zum Jahre 2002 nur in zehn Fällen, zum Zeitpunkt der Infektion in acht Fällen eine Endophthalmitis. Bei der Therapieauswahl lehnte man sich bei diesen Erkrankungsfällen an große Studien zur Endophthalmitisbehandlung an, musste aber individuelle und neue Konzepte, welche speziell auf diesen Keim zugeschnitten waren, entwickeln. So wird es von Nutzen sein, die Therapieansätze von 26 erkrankten Patienten zu dokumentieren und im Zusammenhang mit den erreichten Ergebnissen (Visus) und Wirkungen bzw. unerwünschten Wirkungen der Antibiotikatherapie zu analysieren. Aufgrund der Komplexität des Themas mit Fakten aus verschiedenen medizinischen und naturwissenschaftlichen Fachgebieten soll im Folgenden unter Berücksichtigung der aktuellen, internationalen Fachliteratur einleitend auf diese eingegangen werden.

## **2. Literaturübersicht**

### **2.1 Postoperative Endophthalmitis: Krankheitsbild, Erreger und Therapie**

#### **2.1.1 Katarakt / Kataraktextraktion**

Die Katarakt (gr.: cataracta) ist eine Trübung der Linse. Sie wird auch als grauer Star bezeichnet. Die häufigste Form ist die der cataracta senilis.

Die Visusminderung durch die getrübe Linse kann nur durch eine operative Entfernung der Linse, der Kataraktextraktion behoben werden (90).

Die Kataraktextraktion ist mit ca. 400 000 Eingriffen pro Jahr (im Jahre 1997) die häufigste und zugleich eine der ältesten Operationen in der Medizin. Weitreichende Fortschritte ergaben sich in den letzten Jahrzehnten mit der Einführung der Operationsmikroskopie, durch Einpflanzung künstlicher Linsen und mit der Entwicklung der Phakoemulsifikationstechnik (51).

Es werden drei verschiedene Operationstechniken angewandt.

1. Die extrakapsulär mit Hilfe von Ultraschall getriebene Linsenkernverflüssigung (Phakoemulsifikation).
2. Die extrakapsuläre Technik mit Expression des Kerns.
3. Die intrakapsuläre Technik.

In diesem Zusammenhang bedeutet „extrakapsulär“ die Entfernung des trüben Linseninhaltes aus ihrer Kapsel, wobei die hintere Kapsel erhalten wird.

Der Begriff „intrakapsulär“ steht für eine Entfernung von Linse und Kapsel (51). Bei der intrakapsulären Extraktion wird die Linse nach Bulbuseröffnung mit einer Sonde angefroren und mit einer Pinzette entfernt. Danach wird die Vorderkammerlinse implantiert. Die heute übliche Methode ist die Implantation einer Hinterkammerlinse, da diese dem natürlichen Sehen näher kommt. Bei dieser Form der Kataraktextraktion wird die vordere Kapsel im Bereich der

Pupille eröffnet. Der Linsenkern wird exprimiert (Kernexpression) oder mit Hilfe einer vibrierenden Ultraschallsonde zerkleinert und anschließend abgesaugt. Diesen Vorgang bezeichnet man als Phakoemulsifikation. Nach der Zerkleinerung wird mittels eines Saug-Spül-Verfahrens die Linsenrinde angesaugt, die hintere Kapsel gereinigt und in diesen Kapselsack die Hinterkammerlinse implantiert. Für diesen Vorgang benötigt man eine spezielle balancierte Spüllösung. Vorteil dieser Technik ist eine relativ geringe Komplikationsrate (138).

### **2.1.2 Inzidenz der postoperativen Endophthalmitis**

Wie oben bereits erwähnt ist die Kataraktextraktion der häufigste operative Eingriff in der Ophthalmologie. Demzufolge treten die meisten postoperativen Infektionen nach intra- und extrakapsulären Kataraktextraktionen mit und ohne Linsenimplantation auf (62). Eine Übersicht über die geschichtliche Entwicklung der Inzidenz von postoperativen Endophthalmitiden nach intraokularen Eingriffen bietet die Arbeit von Kattan et al. (72). Ende des 19. Jahrhunderts betrug die Inzidenz der postoperativen Endophthalmitiden 10%, von der Jahrhundertwende bis 1925 ca. 1,8%. Bis in die 50. Jahre des 20. Jahrhunderts sank die Rate auf 0,58%, nach dieser Zeit konnte ein weiterer Rückgang auf 0,38% erreicht werden. Diese Entwicklung beruhte auf den verbesserten aseptischen Bedingungen, dem Verständnis der Endophthalmitis-Ursachen in Verbindung mit dem Gebrauch von Breitspektrumantibiotika zur Prophylaxe und den neuen mikrochirurgischen Möglichkeiten (72).

Javitt und Kollegen berichteten über eine in den USA landesweit durchgeführte Studie in den achtziger Jahren. Hier lag das Risiko einer postoperativen Endophthalmitis 1984 bei 0,17% für intrakapsuläre Kataraktoperationen und bei

0,12% für extrakapsuläre Kataraktoperationen (66). Eine Studie in Schweden im gleichen Zeitraum ergab eine Inzidenz von 0,33% (82).

Ende der neunziger Jahre wurde die Inzidenz der postoperativen Endophthalmitis nur noch mit 0,02% - 0,05% angegeben (51).

### **2.1.3 Endophthalmitis: Definition und Einteilung**

Postoperative Infektionen sind selten, können aber zum Verlust des Augenlichtes führen (138).

Die Endophthalmitis wird definiert als eine Entzündung intraokularer Strukturen. Dabei sind gleichzeitig die Vorderkammer, der Glaskörperraum sowie das angrenzende Skleragewebe betroffen. Die Hauptsymptome sind eine stark verminderte Sehkraft und Schmerzen im Auge. Bei der Untersuchung zeigen sich Entzündungszeichen in der Vorderkammer und im Glaskörperraum. Greift die Entzündung auf weitere okuläre Strukturen über, spricht man von einer Panophthalmitis (105).

Die Endophthalmitis lässt sich in endogene und exogene Infektionen einteilen. Die endogene Endophthalmitis ist Folge einer hämatogenen Aussaat oder einer fortgeleiteten Absiedlung von Bakterien oder Pilzen ins Auge (14).

Bei der exogenen Endophthalmitis sind die verursachenden Keime von außen eingedrungen, z. B. durch ein die schützende Augenhülle eröffnendes Trauma. Die mechanischen Barrieren werden überwunden und die Erreger können in das Augeninnere vordringen. Bei ophthalmologischen Operationen ist eine absolute Keimfreiheit nicht gewährleistet. Erreger können über kontaminierte Instrumente oder Spüllösungen, Spenderhornhäute und intraokularer Linsen in das Auge eindringen (9;141). Die postoperativen Infektionen können auch durch Erreger verursacht werden, welche von den Konjunktiven oder Lidrändern der Patienten stammen (9;156).

Man unterscheidet zwischen einer postoperativen (wobei die Infektion in der Regel intraoperativ erfolgt) und einer posttraumatischen Endophthalmitis. Aufgrund des klinischen Bildes wird letztendlich noch von einer akut und verzögert auftretenden postoperative Endophthalmitis gesprochen.

Es gibt zwei verschiedene Formen der verzögert einsetzenden postoperativen Endophthalmitis.

Die Keime können akut nach Tagen bis Wochen über Wundschlussdefekte, Fadenstichkanäle oder Filterkissen in das Augeninnere eindringen und hier eine foudroyante Entzündung auslösen (46);( 96).

Die andere Möglichkeit ist die der verzögert einsetzenden, chronischen Endophthalmitis z. B. nach extrakapsulärer Kataraktextraktion. Verantwortlich sind hierfür niedrig virulente Erreger, welche den Kapselsack zur Vermehrung nutzen (152). Diese führen zu einer begrenzten Entzündung, der sogenannten „localized endophthalmitis“ (129), welche aber nach der Eröffnung des Kapselsackes durch Kapsulotomie zur generalisierten Endophthalmitis werden kann (20).

#### **2.1.4 Prädisponierende Faktoren**

Als prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer postoperativen Endophthalmitis wurden Wundkomplikationen, Wunddefekte und der Verlust von Glaskörpermaterial während der Operation genannt (37);(64;102).

#### **2.1.5 Verlauf und klinisches Erscheinungsbild**

Der Verlauf der Endophthalmitis ist vielfältig. Die typischen Symptome wurden in der Fachliteratur als zunehmende Schmerzen und Druck im Auge, um das

Auge herum und diffuse Schmerzen, welche als Kopfschmerzen empfunden wurden, beschrieben. Es kommt zu einer Verschlechterung des Visus, geröteten Augen und zunehmender Lichtscheue (105).

Tabelle 2.1 und Abbildung 2.1 zeigen das klinische Bild einer akuten postoperativen Endophthalmitis.

<b>Symptome</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schmerzen</li> <li>• Visusverlust</li> <li>• Photophobie</li> </ul>
<b>Klinische Zeichen (Spaltlampe)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lidödem</li> <li>• Hyperämie der Konjunktiva</li> <li>• Chemosis</li> <li>• Hornhautödem</li> <li>• Reizzustand der Vorderkammer</li> <li>• Hypopyon/Fibrinexsudation</li> <li>• Glaskörperinfiltration</li> <li>• Retinitis</li> <li>• Perivaskulitis</li> <li>• Verlust des Rotreflexes</li> </ul>

**Tabelle 2.1:** Charakteristika einer akuten postoperativen Endophthalmitis (105).



**Abbildung 2.1:** Starker Vorderkammerreizzustand, Hornhautödem und Hypopyon bei postoperativer Endophthalmitis.

Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener Endophthalmitis und beginnender septischer Streuung kann es zusätzlich zu Allgemeinsymptomen wie erhöhter Temperatur, Übelkeit, Erbrechen und Somnolenz kommen (92).

### **2.1.6 Diagnose der akuten Endophthalmitis**

Die Diagnose einer akuten Endophthalmitis wird aufgrund der in Kapitel 2.1.5 genannten Symptome am klinischen Bild mit Hilfe der Spaltlampe gestellt.

Als weitere nichtinvasive diagnostische Maßnahme dient die Untersuchung mit dem Ultraschall, speziell mit dem sogenannten standardisierten A-Bildverfahren nach Ossoinig, da sich hiermit besonders die hinteren Augenabschnitte, wie der Glaskörper, die Netzhaut und Aderhaut, darstellen lassen (55).

Bei Verdacht auf infektiöse Endophthalmitis ist aber vor allem der Erregernachweis von höchster diagnostischer Bedeutung.

Um adäquat therapieren zu können, muss der Erreger isoliert und identifiziert werden. Am sichersten gelingt diese Erregerisolierung durch Entnahme von Material aus dem Glaskörper oder von Kammerwasser durch Vorderkammerpunktion, wobei letztere Methode weniger effektiv ist. Die gewonnenen Materialien werden mikrobiologisch untersucht, einer Gram-, Giemsa- und Pilzfärbung unterzogen und auf die entsprechenden Kulturmedien aufgebracht.

Man kann dann zwischen den verschiedenen Erregern differenzieren und anschließend ein Antibiotogramm erstellen, wodurch die Erregerempfindlichkeit und eventuell vorhandene Antibiotikaresistenzen ermittelt werden können (105).

Ein Hornhaut- oder Bindehautabstrich erscheint weniger sinnvoll, da die hier auch natürlich vorkommenden Keime nicht mit den die Infektion auslösenden Keimen identisch sein müssen. So besteht die Gefahr einer Fehlinterpretation in Bezug auf das infektiöse Material (3).

### **2.1.7 Erregerspektrum**

Die auslösenden Erreger der postoperativen Endophthalmitis sind zu ca. 84% grampositive Erreger, wie *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* und *Streptococcus pneumoniae*. Die übrigen 16% werden durch gramnegative Erreger, vorrangig *Proteus* oder *Pseudomonas aeruginosa* verursacht, oder es ist gar kein Erregernachweis möglich (72;119;120).

*Stenotrophomonas maltophilia* induzierte Endophthalmitiden sind sehr selten. In der internationalen Literatur wurden bis zum Jahre 2002 nur zehn diagnostizierte Fälle beschrieben (22;23;61;70;122). Vergl. Kapitel 2.2.6.

Die Mehrzahl der Infektionen kommt durch Verschleppung der physiologischen Keimflora des Patienten in den Operationsbereich zustande. Eine andere, wenn auch seltenere Möglichkeit ist die der perioperativen Infektion durch kontaminierte Instrumente, Lösungen, Implantate oder durch mangelnde Hygiene des OP-Personals (28); (62).

### **2.1.8 Therapie**

Die Therapie der postoperativen Endophthalmitis umfasst medikamentöse und operative Möglichkeiten.

#### **2.1.8.1 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie, bestehend aus lokalen und systemischen Antibiotika und Kortikosteroiden wurde von der Endophthalmitis-Vitrektomie-Studiengruppe beschrieben (40).



Die Behandlung der infektiösen Endophthalmitis muß sofort beginnen, da sonst die Gefahr einer fortschreitenden Gewebeeinfiltration und Destruktion besteht. Ist noch kein Erreger bestimmt, werden Antibiotika mit möglichst breitem Spektrum sowohl im grampositiven als auch im gramnegativen Bereich gewählt, welche intravitreal injiziert werden, wie z. B. eine Kombination aus einem Glykopeptid-Antibiotikum und einem Cephalosporin (19).

Die systemische Therapie bestand in klinischen Studien aus einer hochdosierten, meist parenteralen Gabe von antimikrobiellen Substanzen. Hierbei war die Penetration der Medikamente durch die Blut-Retinaschranke erschwert, so dass nicht immer ausreichende Konzentrationen im Glaskörper erreicht werden konnten. Bei der Wahl der Antibiotika wurden diese Erkenntnisse beachtet (siehe auch Kapitel 2.4 Penetration von Medikamenten in das menschliche Auge). Eine besonders gute antimikrobielle Wirksamkeit wurde durch die intravitreale Gabe erreicht, die Toxizität für intraokulare Strukturen war aber ebenfalls gesteigert (106).

Meridith und Kollegen beschrieben 1990 die antiinflammatorische Therapie sowohl mit lokaler, als auch mit systemischer Gabe von Glukokortikoiden. Beide verminderten die Entzündungszeichen im Auge, d. h. die fibrinösen und leukozytären Exsudationen im Auge wurden bekämpft (107).

Die Ergebnisse der „Endophthalmitis Vitrectomy Study Group“ unter der Leitung von Doft wurden 1995 veröffentlicht. Es wurden die klinischen Ergebnisse von 420 Patienten, welche nach Katarakt-Operationen an einer Endophthalmitis erkrankt waren, analysiert. Die Patienten wurden nach vier verschiedenen Therapieplänen behandelt. Die eine Gruppe erhielt intravenöse Antibiotika nach unten stehendem Schema und die betroffenen Augen wurden zusätzlich vitrektomiert. Die zweite Gruppe wurde nur vitrektomiert ohne eine systemische Antibiotikatherapie. Die dritte Gruppe erhielt eine Glaskörperpunktion mit systemischer Antibiotikagabe, die vierte Gruppe nur die

Punktion. Die aus der hohen Patientenzahl resultierende klinische Erfahrung wurde in einem Behandlungsplan zusammengefasst (Tabelle 2.2) (40).

<u>Intravitreale Therapie</u> (langsame Injektion in die Mitte des Glaskörperraumes) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycin (1,0 mg in 0,1 ml) und Amikacin (0,4 mg in 0,1 ml) oder Ceftazidim (2,25 mg in 0,1 ml)</li> <li>• Dexamethason (0,4 mg in 0,1 ml)</li> </ul>
<u>Subkonjunktivale Therapie</u> (OP-Ende, ggf. 1 x täglich) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vancomycin (25mg in 0,5 ml) und Ceftazidim (100 mg in 0,5 ml) oder Amikacin (25 mg in 0,5 ml)</li> <li>• Dexamethason (6 mg in 0,25 ml)</li> </ul>
<u>Intravenöse Therapie</u> (Dosierung entsprechend kg/KG) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ceftazidim (alle 8 Std.) und Amikacin (alle 12 Std.) oder Vancomycin (alle 12 Std.)</li> <li>• Prednison (2 x 30 mg, 5-10 d oral) od. Dexamethason (40-80 mg/d; 3-5 d)</li> </ul>
<u>Topische Augentropfen</u> (Applikation stündlich) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gentamicin</li> <li>• Vancomycin</li> <li>• Amikacin</li> <li>• Zykloplegikum: Atropin 1 % od. Scopolamin 0,25 %</li> <li>• Kortikosteroide: Prednison 1%</li> </ul>

**Tabelle 2. 2:** Medikamentöse Therapie der akuten bakteriellen Endophthalmitis nach der Endophthalmitis-Vitrektomie-Studie (40).

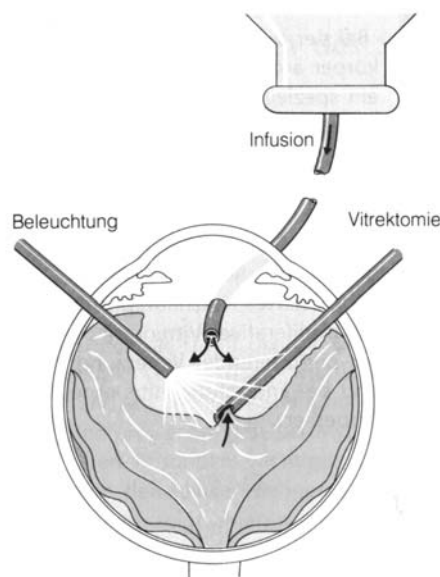
Die Ergebnisse der Studie zeigten, dass eine systemische Antibiotikatherapie keine Vorteile im funktionalen Endergebnis bei Patienten mit einer bakteriellen Endophthalmitis ergab. Die Autoren gingen davon aus, dass die Nachteile dieser Therapie, im Sinne der Toxizität und hohen Kosten, die Vorteile einer maximalen Therapie übertrafen. Allerdings wurde kritisch bemerkt, dass es durchaus einen Vorteil für den Patienten geben könne, wenn das Antibiotikum besser in das Innere des Auges penetriere, als dies bei den hier verwendeten Antibiotika der Fall war (40).

### 2.1.8.2 Chirurgische Therapie

Lund und Kollegen beschrieben 1983 die Pars-plana-Vitrektomie, die Entfernung des Glaskörpers, als operative Therapie der Endophthalmitis. Hierbei wurde das Reservoir der Keime im Glaskörperraum ausgeräumt, möglicherweise vorhandene Toxine entfernt und die entnommene Flüssigkeit auf Erreger getestet. Dies führte zu einem verbesserten Endergebnis, da die Entzündung und die störenden Trübungen vermindert wurden. Die Antibiotika konnten während des Eingriffs verabreicht werden, wodurch eine bessere Verteilung gewährleistet wurde (93).

Die Pars-plana-Vitrektomie wird notwendig, wenn die Endophthalmitis einen foudroyanten Verlauf nimmt und ein Verlust des Augenlichtes droht.

Den chirurgischen Eingriff der Pars-plana-Vitrektomie erklärt schematisch die Abbildung 2.2.



**Abbildung 2.2:** Pars-plana-Vitrektomie (51).

Bei der Operation werden die Instrumente durch Einschnitte in die Pars plana des Ziliarkörpers eingeführt. Das Auge behält seine Form durch Zufuhr von physiologischer, balancierter Salzlösung (BSS). Der Glaskörper wird mit speziellen Instrumenten herausgeschnitten und abgesaugt. Während des

gesamten Vorgangs wird Spüllösung infundiert, welche innerhalb weniger Tage durch Kammerwasser ersetzt wird (51).

Die Ergebnisse der Endophthalmitis Vitrektomie Studie erbrachten bezüglich der Vitrektomie, dass diese nur Vorteile im funktionellen Endergebnis bringe, wenn die Patienten einen Ausgangsvisus von nur Lichtwahrnehmung hatten. Demnach ist eine routinemäßige Vitrektomie bei Patienten mit mehr Sehkraft als nur Lichtwahrnehmung nicht notwendig (40).

## **2.2 Stenotrophomonas maltophilia**

Da der verursachende Erreger der postoperativen Endophthalmitis bei den 26 Patienten in der Münchner Augenklinik Herzog Carl Theodor als *Stenotrophomonas maltophilia* identifiziert wurde, soll im Folgenden näher auf dieses Bakterium eingegangen werden.

### **2.2.1 Ätiologie**

*Stenotrophomonas maltophilia* ist ein gramnegatives, aerobes, nicht sporenbildendes Stäbchenbakterium mit einer Grösse von ca. 0,5 - 1,5 µm. *Stenotrophomonas maltophilia* bedeutet übersetzt: *stenos*, gr.: eng; *trophus*, gr.: der Nährende; *monas*, gr.: die Einheit; *Stenotrophomonas*: die sich von wenigen Substraten ernährende Einheit; *malt*, engl.: Malz; *philos*, gr.: der Freund: ein Freund des Malzes (30).

Der Keim erhielt seinen jetzigen Namen 1993 von Palleroni und Bradbury. Ursprünglich wurde er von Hugh und Ryschenkow 1960 *Pseudomonas maltophilia* genannt. Die später möglich werdende Technik der DNA-rRNA-Hybridisierung erbrachte den Nachweis, dass die in *Pseudomonas maltophilia*

vorhandenen fünf homologen rRNA Gruppen vom Typ ATCC 13637 dem Stamm des *Xanthomonas* ähnlich waren (123).

Diese Information machten sich Swings et al 1981 zu nutze und nannten *Pseudomonas maltophilia* von nun an *Xanthomonas maltophilia* (144).

Diese Entscheidung war in der Fachwelt umstritten. So belegten in den folgenden Jahren durchgeführte Studien, dass *Xanthomonas maltophilia* nicht der Art *Xanthomonas* zugehörig sei. Unterstützt wurde diese Meinung durch Versuche von Maes et al. 1993. Sie untersuchten die für *Xanthomonas* spezifische 16S rDNA als Primer für PCR. Dabei stellten sie fest, dass *Xanthomonas* mit einem einzigen 480-bp PCR Fragment erkannt wurde, *X. maltophilia* aber zusätzliche PCR Fragmente produzierte (95).

So gab die kontinuierliche Unzufriedenheit bezüglich der Klassifikation des Keimes den Anlass zur erneuten Namensänderung im Jahre 1993 in *Stenotrophomonas maltophilia* durch Palleroni et al. (123).

Eine neuere Studie stellte eine weitere Spezies, nämlich *Stenotrophomonas africana* vor, welche biochemisch und genetisch von *S. maltophilia* abzugrenzen ist. Analysen des Genotypes ergaben eine DNA-Übereinstimmung von 35% zwischen den beiden Spezies (36).

## **2.2.2 Morphologie, Genetik und Biochemie**

*Stenotrophomonas maltophilia* ist durch mehrere polare Geißeln mobil und gilt als obligater Aerobier. Die Kolonien sind von einer weißen bis gelben Farbe, auf Blutagar erscheinen sie grünlich und auf klaren Medien können sie eine bräunliche Färbung annehmen (30). Nicht alle Stämme von *S. maltophilia* sind zur  $\beta$ -Hämolyse fähig (117). Die Wachstumstemperatur darf nicht niedriger als 5°C und nicht höher als 40°C sein, die optimale Temperatur liegt bei 35°C (30).

*S. maltophilia* ist in sehr unterschiedlichen geographischen Lagen, auch in der Antarktis zu finden (151). Er wird im allgemeinen als opportunistischer Keim

betrachtet und kommt sowohl in der Natur als auch nosokomial vor. Man fand das Bakterium bisher in verschiedenen Wasserquellen, wie zum Beispiel in Flüssen, Seen, Trink- und Abwasser (4;30;57;126). Er wurde im Erdreich, in Pflanzen und Lebensmitteln gefunden (30;69).

Außerdem konnte der Keim in Krankenhausgeräten, Luftbefeuchtern, Hämodialyseflüssigkeiten, Infusionslösungen und antiseptischen Lösungen wie Chlorhexidin identifiziert werden (142). Auch Phakoemulsifikations- und Vitrektomiegeräte in der Ophthalmologie wurden immer wieder durch *S. maltophilia* kontaminiert (28).

*S. maltophilia* ist vor allem ein Feuchtkeim. An trockenen Orten im Krankenhaus wurde der Keim selten gefunden (137).

Eine Übersicht über die nosokomialen Quellen bietet Tabelle 2.3.

<b>Nosokomiale Quellen von <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></b>	
•	Blutentnahmeröhrchen
•	Zentraler arterieller / venöser Druckmessmonitor
•	Kontaktlinsenaufbewahrungsbehältnisse
•	Wasser-Entionisierungs-Apparate
•	Dialysemaschinen
•	Desinfektionslösungen
•	Hände des medizinischen Personals
•	Hydrotherapiegeräte
•	Eismaschinen
•	Vernebler und Inhalationsgeräte
•	Sauerstoffmessgerät
•	Sauerstoffbehältnis
•	Rasierzubehör
•	Sphygmomanometer
•	Ventilator-Belüftungsleitungen
•	Badehauben, Waschbecken, Wasserhähne

**Tabelle 2.3:** Nosokomiale Quellen von *S. maltophilia* (30).

*S. maltophilia* ist in der Lage, viele verschiedene Substrate zu metabolisieren (30). Beschrieben wurde die chemische Transformation toxischer Metalle (15),

das Vorhandensein einer Cocain-Esterase (18) der Abbau aromatischer Sulfonsäuren (86) und Acrylamid (116) sowie die Nutzung von Toluol und Xylol bei nitratreduzierenden *S. maltophilia* Stämmen (117). Das Aminoglykosid-Antibiotikum Streptomycin wurde ebenfalls durch *S. maltophilia* metabolisiert und somit unwirksam gemacht (42). *S. maltophilia* oxidierte Maltose (daher auch der Name) und normalerweise auch Dextrose und Xylose (99). Denton und Kollegen bezeichneten *Stenotrophomonas maltophilia* als degradatives Agens (30).

Typisch ist das Vorhandensein einer besonderen zellulären Fettsäure, nämlich der verzweigten 15-Carbon-Fettsäure. Da die Fettsäure in der Form nur bei *S. maltophilia* vorkam, konnte sie zur Identifikation derselben genutzt werden (110;111).

Im Jahre 1995 fanden Grover et al. heraus, dass *S. maltophilia* ein Protein xCG besitzt, welches als ein hCG-like Protein bezeichnet wurde, da es große Übereinstimmungen mit der homologen  $\beta$ -Untereinheit des humanen Choriongonadotropins aufweist. Der entsprechende Rezeptor wurde entschlüsselt und publiziert (52;53).

### **2.2.3 Syntheseprodukte und Virulenzfaktoren**

*S. maltophilia* ist in der Lage, phyto- und humanpathogene Pilze in ihrem Wachstum zu hemmen. Als Beispiele seien der phytopathogene Pilz *Verticillium dahliae* (13) und die humanpathogenen Pilze *Candida* ssp. und *Aspergillus fumigatus* genannt (75). Über den genauen Wirkmechanismus ist man sich noch nicht einig. Diskutiert wurde eine Pyrrolnitrinproduktion (75), die chitinolytische Eigenschaft des Keims und die 1996 von Jakobi et al. veröffentlichte Erkenntnis, dass *S. maltophilia* einen antimykotischen Stoff,

nämlich Maltophilin, produziere, der sowohl gegen Saprophyten, als auch gegen human- und phytopathogene Pilze wirkte (65).

Denton und Kerr beschrieben 1998 eine Reihe extrazellulärer Enzyme, wie z. B. Ribonuklease (RNase, DNase), Serin-Protease, Elastase, Lipase, Protease, Hyaluronidase und ein Fibrinolysin, welche von *S. maltophilia* synthetisiert wurden (30). Diese Enzyme wurden als Pathogenitätsfaktoren untersucht und diskutiert (17).

Kerr et al. machten weitere wichtige Entdeckungen bezüglich der Besiedlung durch das Bakterium. Sie wiesen die Fähigkeit von *S. maltophilia* nach, sich an verschiedenen Plastikmaterialien festzusetzen und hier zu kolonisieren. Dies gelte sowohl für Stämme in der Klinik als auch für jene in der Umwelt (76).

Eine andere Gruppe isolierte einen Stamm, welcher in der Lage war, sich an Glas und Teflon anzuheften und leiteten aus diesen Erkenntnissen die Pathogenität des Keimes, besonders für beatmete Patienten und solche mit permanenter intravenöser Therapie, ab (68).

Bader et al. berichteten 1998 über einen Ausbruch bakterieller Kontaminationen bei Intensivpatienten eines Großklinikums mit *S. maltophilia* in München. Untersuchungen erbrachten den Beweis, dass diese Infektionsserie durch verunreinigte Einmalentnahmespritzen für Blutgasanalysen verursacht worden war (5).

Als weiterer Virulenzfaktor wurde die Fähigkeit des Bakteriums entdeckt, Infusionslösungen und andere abgefüllte Flüssigkeiten, z. B. zur parenteralen Ernährung, zu kontaminieren und dort zu überleben (104;127). Es wurden Sepsisfälle, verursacht durch verunreinigte Emulsionen zur parenteralen Ernährung, beschrieben (104).

Die natürlich vorhandene und zusätzlich erworbene Resistenz des Bakteriums gegen viele der handelsüblichen Antibiotika lässt *S. maltophilia* zur Gefahr werden (85).



### 2.2.4 Risikofaktoren für den Erwerb einer Infektion durch *S. maltophilia*

Als prädisponierende Faktoren für den Erwerb einer Infektion durch *Stenotrophomonas maltophilia* wurden die in Tabelle 2.4 aufgeführten Punkte in der Literatur beschrieben.

Prädisponierende Faktoren	Quellen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cystische Fibrose</li><li>• Antibiotische Vorbehandlung</li><li>• Intensivstation</li><li>• Maschinelle Beatmung</li><li>• Maligne Erkrankungen</li><li>• Tumoren</li><li>• Neutropenie</li><li>• Zentraler Venenkatheter</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• (29;31;32;71)</li><li>• (56;63;80;99;100;113;153)</li><li>• (56)</li><li>• (80;97)</li><li>• (77;80;99;112)</li><li>• (99;112)</li><li>• (77;79)</li><li>• (39;80;99;112)</li></ul>

**Tabelle 2.4:** Prädisponierende Faktoren für den Erwerb einer *S. maltophilia* Infektion.

So sind sowohl Krankenhausgeräte als Keimträger als auch das Immunsystem supprimierende Erkrankungen prädisponierende Faktoren für den Erwerb einer Infektion durch *S. maltophilia* (Tabelle 2.4).

### 2.2.5 Spektrum der Infektionen

Das Spektrum der durch *S. maltophilia* verursachten Infektionen und Syndrome ist groß (30). Eine Übersicht bietet Tabelle 2.5.

<b>Infektion durch <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></b>
• Bacteriämie
• Meningitis
• Mastoiditis
• Okuläre Infektionen
• Endokarditis/Perikarditis
• Bronchiale Superinfektion/Pneumonie
• Infektionen bei Cystischer Fibrose
• Gastrointestinale Infektion
• Infektionen des Harntraktes
• Epididymitis
• Knochen-/Gelenkinfektionen
• Haut-/Wundinfektion

**Tabelle 2.5:** Übersicht der durch *S. maltophilia* verursachten Krankheiten (30;142).

*S. maltophilia* konnte bisher aus menschlichem Blut, Auswurf, Urin, Wundabstrichen, Vaginalabstrichen, Cerebrospinalflüssigkeit, Eiter und Stuhl isoliert werden (59);(78;99).

### **2.2.6 Okuläre Infektionen**

*S. maltophilia* ist ein intraokulär pathogener Keim, welcher auch immunkompetente Patienten befällt (70).

Es wurden verschiedene, durch *S. maltophilia* verursachte okuläre Infektionen, wie z. B. Konjunktivitis (12;143), Keratitis (140) und Ulcera der Kornea (128) beschrieben.

Das Auftreten einer *S. maltophilia* Endophthalmitis ist sehr selten. Bis zum Anfang des Jahres 2002 wurden nur zehn entsprechende Fälle publiziert (22;23;61;70;122).

Chen et al. berichteten 1992 über einen an AIDS erkrankten Patienten, welcher nach einer Retinitis durch Cytomegalievirus und anschließender Behandlung mit einer implantierten Ganciclovirquelle an einer *S. maltophilia* Endophthalmitis erkrankte. Er wurde zwei mal vitrektomiert, die Resistenzbestimmung erbrachte

eine Sensibilität des Keimes auf Ceftazidim und Cotrimoxazol, eine Resistenz bestand gegen alle Aminoglykoside, Chinolone und andere  $\beta$ -lactam Antibiotika. Er sprach gut auf die eingeleitete Antibiotikatherapie an, ein Visus zum Ende der Therapie wurde nicht veröffentlicht (23).

1997 beschrieben Kaiser et al. den Fall einer postoperativen *S. maltophilia* Endophthalmitis nach Kataraktextraktion. Die betroffene 76-jährige Patientin erkrankte 6 Tage nach komplikationsloser Operation. Es wurde eine Vitrektomie durchgeführt, die intravitreal injizierten Antibiotika (Vancomycin, Tobramycin) erwiesen sich bei der Resistenzbestimmung als wirkungslos. Der Keim war in diesem Falle sensibel auf Ciprofloxacin, Cotrimoxazol, Ceftazidim, Gentamicin, Ticarcillin und Polymyxin.

Die Patientin wurde mit einer topischen Kombination aus Ceftazidime, Gentamicin und Prednisolon-Acetate, später mit Polymyxin/Trimethoprim, Ciprofloxacin und Prednisolon behandelt. Unter dem Verdacht eines neuerlichen Ausbruches der Entzündung nach 6 Wochen wurde eine weitere intravitreale Injektion bestehend aus Ceftazidim und Gentamicin verabreicht. Die gewonnenen Kulturen aus Vitreusmaterial ergaben erneut einen positiven *S. maltophilia* Befund. Die orale Therapie bestand zunächst allein aus Ciprofloxacin, dann aus der Kombination Ciprofloxacin und Cotrimoxazol. Die Therapie erwies sich als erfolgreich, es konnte nach 6 Wochen ein Visus von 0,5, nach weiteren 4 Wochen von 1 erreicht werden (70).

1999 erörterten Horio et al. zwei weitere Fälle von durch *S. maltophilia* verursachten Endophthalmitiden in Japan, welche im Jahre 1997 und 1998 auftraten. Es handelte sich bei diesen Patienten um einen 74-jährigen Mann und eine 68-jährige Frau, welche unter Diabetes mellitus litten. Beide Patienten mussten vitrektomiert werden. Der Keim der Patientin war multiresistent, er war einzig auf Minocyclin, Ofloxacin und Vancomycin sensibel. Sie wurde mit Minocyclin oral und Vancomycin intravenös für zwei Wochen behandelt. Der

Keim des Patienten war empfindlich auf Piperacillin, Imipenem, Minocyclin und Ofloxacin. Er wurde mit intravenösem Piperacillin für fünf Tage behandelt. Die erreichte Sehschärfe betrug bei der Patientin „Fingerzählen“, bei dem Patienten wurde eine Sehschärfe von 0,3 mit steigender Tendenz erreicht (61).

Chaudhry et al. untersuchten weitere vier Erkrankungsfälle, die sich in der Zeit zwischen 1996 und 1999 ereigneten. Alle Patienten waren immunkompetent, die Infektion erfolgte nach Kataraktextraktion, mit einer Verzögerung von 5 bis 26 Tagen zwischen Operation und Infektion.

Initial wurde intravitreal bei drei Patienten mit Vancomycin Hydrochlorid 1 mg, Ceftazidim 2,25 mg und Dexamethason 0,4 mg anbehandelt. Ein Patient wurde mit Amikacin und Cefazolin behandelt. Die weitere Therapie erfolgte nach Resistenzschema. In drei Fällen kam es zu Rezidiven, so dass eine Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt werden mußte. Die Behandlung erfolgte nach den Erkenntnissen der Endophthalmitis-Vitrektomie-Gruppe, welche keine Vorteile in der Behandlung mit systemischen Antibiotika beschrieb (33);(35). Es wurde eine antibiotische und antiinflammatorische, intravitreale Therapie eingeleitet. Patient 1 erhielt intravitreale Injektionen mit Amikacin, Patient 3 Vancomycin und Ceftazidim, Patient 4 nur Ceftazidim. Der End-Visus der Patienten lag bei 0,05, 0,4, 0,6, 0,6 (22).

In einem aktuellen Fallbericht aus der Türkei wurden zwei weitere S. maltophilia induzierte Endophthalmitis Erkrankungsfälle nach Kataraktextraktion beschrieben. Beide Patienten erhielten eine intravitreale und systemische Antibiotikatherapie, wobei keine Vitrektomie, sondern nur eine Glaskörperpunktion vorgenommen wurde. Die intravitrealen und systemischen Antibiotika bestanden jeweils aus Ceftazidim und Vancomycin. Die funktionellen Endergebnisse bezüglich des Visus waren gut. Der Visus betrug in der Nachuntersuchung 1 (122).

### 2.2.7 Resistenzmechanismen

*S. maltophilia* ist gegen viele der gängigen Antibiotika und Breitspektrumantibiotika resistent. Schon 1969 testeten Gilardi et al. 22 klinische Stämme und stellten eine hohe Rate an natürlicher Resistenz bei *S. maltophilia* fest. Diese äußerte sich gegen Aminoglykoside, Penicilline und Tetracycline und wurde durch verminderte Permeabilität durch die äußere Membran verursacht (50).

Muder et al. berichteten von einer Resistenz gegen die  $\beta$ -Lactam Klasse, die mit einer Cephalosporinase und einer zinkenthaltenden Penicillinase assoziiert war und durch zwei Enzyme, L1 und L2, induziert wurde (112). Die Produktion der  $\beta$ -Lactamasen stieg, wenn  $\beta$ -Lactam Antibiotika anwesend waren, d. h. es kam zu einer Enzyminduktion mit maximalem Level nach einer Dauer von ca. 4-8 h (25). L2 war, im Gegensatz zu L1, sensibel auf  $\beta$ -Lactamase-Inhibitoren und reagierte empfindlicher auf Clavulanat als auf Tazobactam oder Sulbactam. Es gab auch Stämme, welche kaum L1, aber deutlich L2 produzierten (16). Zhang et al. untersuchten die einzelnen Aufgaben dieser Enzyme, indem sie in vitro jeweils ein Enzym oder beide Enzyme deaktivierten und so zeigen konnten, dass ohne das Vorhandensein von L1 und L2 eine Sensibilität von *S. maltophilia* bezüglich der  $\beta$ -Lactame bestand (164).

Die Produktion einer  $\beta$ -Lactamase durch *S. maltophilia* war aber nur ein Grund für die Resistenz. So wurde auch von einer schlechten Diffusion von Penicillinen und Cephalosporinen durch verminderte Permeabilität der Zellmembran berichtet (24;160).

Weitere Untersuchungen deckten die Übertragung von Resistenzen auf andere Bakterien, wie z. B. auf *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa* auf (73;163). Der Wirkmechanismus bezüglich der Resistenz gegen Aminoglykoside wurde unterschiedlich diskutiert. Die Ansätze reichten von einer entsprechenden Enzymproduktion bis hin zu einer temperaturabhängigen

Permeabilitätsänderung des Bakteriums, welche durch Veränderungen der Lipopolysaccharide der äußeren Membran (146) und der sogenannten OMP (engl.: outer membrane proteins = Proteine der äußeren Membran) , verursacht wurden (2).

Die Stämme von *S. maltophilia* wurden bei 30°C gegen Aminoglykoside als resistent, bei 37°C aber als sensibel beschrieben (149;158;159). Cullmann fand heraus, dass trotz dieser veränderten Lipopolysaccharide seitens *S. maltophilia* mehr lipophile Stoffe unter den aktiven, antibiotischen Medikamenten, wie zum Beispiel neuere Chinolone wie Sparfloxacin oder Cotrimoxazol waren (24).

Über die Resistenz bezüglich der Chinolone, welche lange Zeit Hoffnungsträger bei der Behandlung der *S. maltophilia* induzierten Infektionen waren, berichteten Lecso-Bornet et al.. Die mutierten Stämme beeinflussten die A und B Untereinheiten der Gyrase oder verschlechterten die Permeabilität für das Antibiotikum durch Veränderungen eines äußeren Membranproteins, des OMP. Diese Veränderungen waren sowohl qualitativer als auch quantitativer Art (85). Es wurde sowohl von Kreuzresistenzen innerhalb der Chinolonklasse als auch zwischen Chinolonen und Chloramphenicol bzw. Doxycyclin berichtet (22;85). Das System eines multiresistenten Keimes erläuterten Alonso et al. 1997. Sie erklärten, dass eine Punktmutation einen multiresistenten Phänotyp in *S. maltophilia* verursacht habe. Dadurch seien die Profile der äußeren Membranen verändert worden, es kam zur Expression von OMP mit der Entstehung eines sogenannten Efflux-Systemes, welches zur Multiresistenz beitrug, da es eine Permeabilitätsbarriere darstellte.

Die meisten dieser Efflux-Systeme seien in gramnegativen Bakterien aus drei verschiedenen Proteinen aufgebaut. Eines wurde als Transportprotein, welches in Verbindung mit der cytoplasmatischen Membran stand, beschrieben. Das zweite war der OMP Kanal in der äußeren Membran und das dritte Protein stellte die Verbindung zwischen den beiden erstgenannten dar. Dieses Modell

sollte eine mögliche Erklärung für das Vorhandensein von neuen Proteinen in der äußeren Membran sein (2). Die tatsächliche Präsenz dieser energieabhängigen Efflux-Systeme in *S. maltophilia* wurde nachgewiesen. Die beschriebene Expression der OMP ist klinisch relevant in Bezug auf die steigende Resistenz von *S. maltophilia* gegen Chinolone, Tetrazycline und Chloramphenicol (2;85).

## 2.2.8 Therapie und Resistenzsituation

Im Folgenden soll die Resistenzsituation bezüglich *Stenotrophomonas maltophilia* verdeutlicht werden. Einen ersten Eindruck über die momentane Resistenzstatistik von *S. maltophilia* in Deutschland bietet Tabelle 2.6.

Antibiotikum	% sensibel	% intermediär	% resistent
• Ceftazidim	91	7	2
• Imipenem	2	0	98
• Meropenem	37	47	17
• Gentamicin	13	24	63
• Amikacin	14	24	62
• <b>Cotrimoxazol</b>	<b>81</b>	<b>6</b>	<b>13</b>
• Levofloxacin	60	20	20
• <b>Ciprofloxacin</b>	<b>39</b>	<b>30</b>	<b>31</b>

**Tabelle 2.6:** *Stenotrophomonas maltophilia* - Aktuelle Resistenzsituation Juli 2000 in Deutschland ([www.uni-leipzig.de](http://www.uni-leipzig.de)).

Die Resistenzsituation im Jahre 1975 wurde von Moody und Kollegen wie folgt beschrieben (Tabelle 2.7):

<b>Antibiotikum</b>	<b>Resistenz (%)</b>
• Ampicillin	93
• Streptomycin	93
• Tetracyclin	98
• Polymixin B	7
• Chloramphenicol	2
• Gentamicin	69
• Carbanicillin	87
• Trimethoprim-Sulfamethoxazole (TMP-SMZ)	2

**Tabelle 2.7:** Resistenzsituation im Jahre 1975 (108).

### **2.2.8.1 Resistenzsituation Cotrimoxazol**

Cotrimoxazol (TMX-SMZ) wurde und wird als sehr wirkungsvolles Mittel gegen *S. maltophilia* beschrieben, wobei immer wieder auf die rein bakteriostatische Wirkung dieses Antibiotikums verwiesen wurde (41;81;99;112;115;125;147;150;157;161). Die Resistenzraten stiegen in der Vergangenheit langsam an (48;130;150;), durch Kombinationstherapie bleibt Cotrimoxazol aber ein wichtiger Baustein in der Therapie der durch *S. maltophilia* verursachten Infektionen (41;130;157;162).

### **2.2.8.2 Resistenzsituation Ciprofloxacin**

Die Situation bezüglich der Therapie mit herkömmlichen Chinolonen hat sich verschlechtert. Weiss et al. beschrieben aber im Jahre 2000 gute antibiotische Ergebnisse für die neue Generation der Chinolone wie z. B. Trovafloxacin, Clinafloxacin oder Moxifloxacin (157). Literaturquellen belegten steigende Resistenzraten von *S. maltophilia* auf Ciprofloxacin. Die minimale



Hemmkonzentration (MHK), definiert als die niedrigste Konzentration einer antibakteriellen Substanz, welche unter standardisierten Testbedingungen die Vermehrung eines Bakterienstammes hemmt (54), stieg für ältere Chinolone wie Ciprofloxacin an. 1987 und auch 1991 wurde Ciprofloxacin als aktivster Stoff gegen *S. maltophilia* beschrieben (24;135), 1994 stellte Vartivarian einen Anstieg der  $MHK_{90}$  um das Vierfache für Ciprofloxacin innerhalb eines Jahrzehnts und somit ein Nachlassen der Wirksamkeit durch Resistenzbildung fest (150).

Im Jahre 2000 bestätigten Weiss et al. den Anstieg der minimalen Hemmstoffkonzentration, die vermehrten Resistenzen und die verschlechterte Wirksamkeit von Ciprofloxacin auf *S. maltophilia* (157). Bei entsprechenden Versuchen in Deutschland waren nur 7,3% der getesteten Stämme in vitro empfindlich (146). Die Resistenzstatistiken aus dem Jahre 1999 und 2000 aus München wiesen positivere Zahlen auf. Im Jahre 1999 reagierten 76,2% der getesteten *S. maltophilia* Isolate auf Ciprofloxacin sensibel (23,8 resistent), im Jahre 2000 waren 72,7% sensibel (27,3% resistent) (87). Weitere Zahlen sind der Tabelle 2.8 zu entnehmen.

<b>Antibiotikum</b>	<b>Resistenz (%) 1999</b>	<b>Resistenz (%) 2000</b>
• Ampicillin	98,8	95,6
• Amoxicillin-Clavulansäure	93,3	92,9
• Piperacillin	84,0	77,6
• Cefuroxim	97,3	100
• Ceftriaxon	95,9	96,2
• Ceftazidim	63,6	42,3
• Meropenem	89,3	85,5
• Gentamicin	54,3	59,2
• Tobramycin	56,5	56,2
• Tetracyclin	79,5	63,8
• <i>Cotrimoxazol</i>	<i>13,4</i>	<i>12,7</i>
• Levofloxacin	19,6	20,8
• <i>Ciprofloxacin</i>	<i>23,8</i>	<i>27,3</i>

**Tabelle 2.8:** Resistenzstatistik der LMU München 1999, 2000, Klinikum Innenstadt (87).

### 2.3 Penetration von Antibiotika in das menschliche Auge

Die Schwierigkeit in der Therapie der Endophthalmitis besteht darin, eine antibiotische Therapie zu finden, welche ausreichende Spiegel im Auge, d. h. im Kammerwasser und im Glaskörper auch bei systemischer Gabe gewährleistet. Diese Medikamentenspiegel hängen von der Durchlässigkeit im Bereich der Blut-Kammerwasserschranke ab (134).

Diese besteht aus verschiedenen Bereichen.

- Der Blut-Kammerwasser-Schranke
- Der Blut-Glaskörper-Schranke

Die Blut-Glaskörper-Schranke stellt eine größere Barriere als die Blut-Kammerwasser-Schranke dar. So ist zu erklären, warum typischerweise die Medikamentenkonzentrationen im Kammerwasser höher liegen, als im Glaskörperraum (88). Liegt eine Entzündung vor, ist die Penetration durch die entsprechenden Membranen und der Gehalt an eiweißgebundenen plus ungebundenen Wirkstoffen im Kammerwasser höher (134).

Die antibiotische Kombinationstherapie bestand bei den 26 erfaßten Münchener Patienten aus Ciprofloxacin (Ciprobay®) und Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazole, Bactrim®) und wurde nach Kenntnis von Einzelfällen aus der Literatur, klinischer Entscheidung zur antiinfektiven Therapie und nach dem Antibiotogramm des Max von Pettenkofer-Institutes für medizinische Hygiene und Mikrobiologie ausgewählt. Aus diesem Grunde wird im Folgenden näher auf diese Medikamente eingegangen.

### **2.3.1 Cotrimoxazol**

#### **2.3.1.1 Wirkung**

Cotrimoxazol ist ein handelsübliches Kombinationspräparat bestehend aus Sulfamethoxazol (SMZ) und Trimethoprim (TMP) in einem Verhältnis von 5:1. Die beiden Bestandteile potenzieren sich gegenseitig in ihrer Wirkung (134).

Cotrimoxazol ist ein antimikrobieller Folsäureantagonist, wobei Trimethoprim die Dihydrofolatreduktase und Sulfamethoxazol die Dihydropterinsäuresynthetase hemmt (54).

Die Anwendung von Cotrimoxazol erstreckt sich über folgende Bereiche (43):

- chronische Bronchitis, Pneumocystis-carinii Pneumonie
- Infektionen des HNO-Traktes
- Infektionen der Niere und ableitenden Harnwege
- Infektionen des weiblichen und männlichen Genitaltraktes
- Infektionen des Magen-Darm-Traktes

Auch multiresistente Keime wie MRSA können empfindlich auf Cotrimoxazol sein, so dass Cotrimoxazol in Zukunft als Reservemittel gelten könnte (54).

### 2.3.1.2 Nebenwirkungen

Über die beschriebenen Nebenwirkungen gibt nachfolgende Tabelle Auskunft (Tabelle 2.9).

<u>Gelegentlich</u> auftretende Nebenwirkungen	<u>Selten</u> auftretende Nebenwirkungen	<u>Sehr selten</u> auftretende Nebenwirkungen
<u>gastrointestinale Symptome</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epigastrische Schmerzen</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Übelkeit</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• Diarrhoe</li> </ul> <u>allergische Reaktionen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Exantheme</li> <li>• Purpura</li> <li>• Photodermatosen</li> <li>• Anaphylaxie (selten)</li> <li>• Kopfschmerz</li> <li>• Gelenkschmerzen</li> </ul>	<u>Veränderte Blutparameter</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• erhöhter Harnstoff-Stickstoff</li> <li>• erhöhte Kreatinin-Werte</li> <li>• erhöhte Transaminase-Werte</li> </ul> <u>Erkrankungen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis</li> <li>• Cholestase</li> <li>• Hypoglykämie</li> </ul>	<u>Blutbildveränderungen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombozyto- und Leukozytopenie</li> <li>• petechiale Hautblutungen</li> <li>• Agranulozytose</li> <li>• aplastischer Anämie</li> </ul> <u>Pilzinfektionen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• (Candida)-Mykosen</li> </ul>

**Tabelle 2.9:** Auswahl der Nebenwirkungen von Cotrimoxazol (43).

Bei einer Langzeitrezidivprophylaxe (>14 Tage) sind regelmäßige Blutbildkontrollen, vor allem Zählungen der Thrombozyten erforderlich. Ernste und lebensbedrohende Nebenwirkungen traten bisher besonders bei älteren Patienten (>60 Jahre) auf. Aus diesem Grunde sollte die Therapie mit Cotrimoxazol so kurz wie möglich gehalten werden (43).

### **2.3.1.3 Penetration in das menschliche Auge**

In klinischen Versuchen konnte Rieder nachweisen, dass Cotrimoxazol die Blut-Kammerwasser-Schranke penetriert und im Augenkammerwasser für SMZ rund 20-26%, für TMP rund 60-87% der Konzentration der entsprechenden Plasmaproben erreicht wurden, d. h. das TMP rund 3-4 mal mehr übertrat. Im Blutplasma waren ungefähr 45% des TMP und 66% des SMZ an Proteine gebunden (die Proteinkonzentration beträgt im Plasma ca. 6 - 7,4 g-% Gesamteiweiß) und damit in ihrer antibakteriellen Wirksamkeit blockiert.

Im Vergleich dazu waren im Augenkammerwasser mit einer Eiweißkonzentration von nur 10-30 mg-% fast alle Wirkstoffbestandteile ungebunden und somit zur antibakteriellen Wirksamkeit befähigt. Die im Kammerwasser erreichten Konzentrationen von Trimethoprim und Sulfamethoxazol waren für die minimale Hemmstoffkonzentration der in der Versuchsanordnung getesteten Erreger hoch genug. Auch in Bezug auf einen multiresistenten Keim konnten ausreichende Konzentrationen durch eine mehrmalige Gabe des Antibiotikums erreicht werden, indem der Effekt der Kumulation ausgenutzt wurde (134). Mit der Gabe von 2 x 2 Tabletten/Tag (1 Tablette Bactrim® (Cotrimoxazol) enthält: 160 mg TMP und 800 mg SMZ) wurde eine Konzentration von 1,5 mg/l Trimethoprim und 13,0 mg/l Sulfamethoxazol im Kammerwasser erreicht (44).

## **2.3.2 Ciprofloxacin**

### **2.3.2.1 Wirkung**

Das Fluorchinolon Ciprofloxacin ist ein Abkömmling der Nalidixinsäure. Es ist sowohl in Tablettenform in unterschiedlicher Dosierung als auch in Form von Infusionslösungen erhältlich (45).

Die Chinolone sind Hemmstoffe der DNA-Gyrase, einer Topoisomerase Typ 2. Diese hat wichtige Aufgaben bei der Replikation, Transkription und Reparatur der bakteriellen DNA, indem sie negative Überspiralen, sogenannte „Supercoils“, in die DNA einführt. Wird dieser Mechanismus gehemmt, wird das „Supercoiling“ der DNA aufgehoben. Außerdem werden gyrasebedingte Brüche von Doppelstrang-DNA gefördert, wodurch Ciprofloxacin bakterizid wirkt (54;118). Ciprofloxacin ist ein Antibiotikum mit breitem Spektrum vor allem im gramnegativen Bereich (60).

### **2.3.2.2 Nebenwirkungen**

Ciprofloxacin wurde in klinischen Studien gut toleriert, die Abbrecherquote in der Therapie lag bei 1,5%. Die Nebenwirkungen betrafen vor allem den Magen-Darm-Trakt, das Zentrale Nervensystem und die Haut (27). Die bekannten Nebenwirkungen fasst Tabelle 2.10 zusammen.

<b><u>Gelegentlich</u> auftretende Nebenwirkungen</b>	<b><u>Selten bis sehr selten</u> auftretende Nebenwirkungen</b>
<u>Magen-Darm-Trakt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Übelkeit</li> <li>• Diarrhoe</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• Bauchschmerzen</li> </ul> <u>Nervensystem:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwindel</li> <li>• Kopfschmerzen</li> <li>• Müdigkeit</li> <li>• Zittern</li> </ul> <u>Überempfindlichkeit:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hautausschläge</li> <li>• Juckreiz</li> <li>• Arzneimittelfieber</li> </ul> <u>Labor (Leber / Niere):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transaminasen ↑, AP ↑ bis zur cholestatischen Gelbsucht</li> <li>• Kreatinin ↑, Harnstoff↑, Bilirubin ↑ (vorübergehend)</li> </ul> <u>Blut:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eosinophilie, Leukozytopenie</li> <li>• Granulozytopenie, Thrombozytopenie</li> <li>• Anämie</li> </ul> <u>Bewegungsapparat:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gelenkschmerzen und Schwellung</li> </ul>	<u>Magen-Darm-Trakt:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudomembranöse Collitis</li> </ul> <u>Nervensystem:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressionen</li> <li>• Krampfanfälle</li> <li>• psychotische Reaktionen</li> </ul> <u>Überempfindlichkeit:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Petechien</li> <li>• Erythem</li> <li>• interstitielle Nephritis</li> <li>• Hepatitis</li> <li>• anaphylaktische Reaktionen</li> </ul> <u>Blut:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hämolytische Anämie</li> <li>• Panzytopenie</li> <li>• Agranulozytose</li> </ul> <u>Andere:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschmacksstörungen</li> <li>• Geruchsstörungen</li> <li>• Sehstörungen</li> <li>• Schwerhörigkeit (vorübergehend)</li> </ul>

**Tabelle 2.10:** Nebenwirkungen von Ciprofloxacin (45).

### 2.3.2.3 Penetration in das menschliche Auge

Ciprofloxacin ist ein lipophiles Antibiotikum und vermag die okulären Barrieren zu penetrieren. Es ist bezüglich der Behandlung infektiöser Augenerkrankungen vielfach untersucht und analysiert worden (1;10;11;21;38;74;83;89;109;121).

Limitierend wirkten in der Vergangenheit zwar die Konzentrationen, die Ciprofloxacin im Kammerwasser und im Glaskörperraum zu erreichen vermochte, im Vergleich zu anderen antibiotischen Substanzen war die Penetration aber in soweit akzeptabel, als dass die Konzentrationen für viele pathogene Keime über der minimalen Hemmkonzentration lag (74;94). Kowalski et al. stellten fest, dass die Konzentrationen im Kammerwasser bei systemischer Gabe höher lagen als im Glaskörperraum. Des weiteren fanden sie für viele der getesteten Erreger, vor allem für verstärkt resistente Erreger, zu niedrige Konzentrationen des Wirkstoffes. Im gramnegativen Bereich waren die Ergebnisse bezüglich der antibiotischen Wirksamkeit aber besser (83).

## **2.4 Zielsetzung**

Das Hauptanliegen dieser Arbeit soll die Aufarbeitung des Verlaufes der Krankheitsfälle, die Erfassung von Komplikationen, Rezidiven und funktionellen Erfolgen und die Analyse der Therapie verbunden mit unerwünschten Wirkungen sein. Dabei sollen sowohl internistische und ophthalmologische als auch mikrobiologische Aspekte berücksichtigt werden. Das Patientenkollektiv soll untersucht und definiert und die Ursache der Infektionsserie beschrieben werden. Die medikamentöse und chirurgische Therapie nach dem Ausbruch der Endophthalmitiden soll einerseits mit Hilfe von Fragebögen der behandelnden Hausärzte, Augenärzte und Patienten analysiert und andererseits anhand der aktuellen internationalen Literatur kritisch beleuchtet werden. Eine Frage ist, inwieweit das therapeutische Handeln ideale funktionelle Ergebnisse für die Patienten gebracht hat und was in der Zukunft mit Hilfe der gesammelten klinischen Erfahrungen in ähnlichen Situationen verbessert werden kann.



Ein weiteres Ziel und eine Chance dieser Arbeit ist, ein großes Patientenkollektiv mit Endophthalmitiden bei identischem Erreger und einem hohen Altersdurchschnitt zu untersuchen und zu prüfen, inwieweit die eingeleiteten hochdosierten Antibiotikatherapien, welche sich über lange Zeiträume erstreckten, für die einzelnen Patienten von Vorteil waren. Zu bedenken sind einerseits die möglichen Nebenwirkungen solcher Therapien, andererseits die enormen Kosten, welche durch die stationären Aufenthalte der Patienten bei intravenöser Therapie notwendig werden. Dies alles geschieht unter Berücksichtigung der Tatsache, dass eine *S. maltophilia* Endophthalmitis erst zehn mal in der internationalen Literatur beschrieben wurde (bis zum Zeitpunkt der Infektion acht mal) und bis dato noch nie in Deutschland vorkam. Diese zehn bekannten Fallbeispiele sollen genau analysiert werden, um Erfahrungswerte zu sammeln und mit den unsrigen zu vergleichen. Des weiteren werden internationale Studien zur postoperativen Endophthalmitistherapie in unsere Überlegungen und Therapieansätze mit einbezogen.

Ziel ist es, nach der Recherche und Analyse aller, die Münchener Patienten betreffenden Daten, aus ophthalmologischer, mikrobiologischer und internistischer Sicht, eine Zusammenfassung der Vor- und Nachteile der eingeleiteten Münchener Therapie zu geben, um in der Zukunft bei ähnlichen Infektionsserien und Einzelfällen gezielt therapeutisch handeln zu können.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Definition des Patientenkollektivs**

Alle erfassten 26 Patienten wurden im Juni 1999 in der Münchener Augenklinik Herzog Carl Theodor operiert. Die Patienten, 69% Frauen und 31% Männer, waren zum Zeitpunkt der Infektion (Juni/Juli 1999) im Durchschnitt 74,35 Jahre alt (Tabelle 3.1).

<b>Alter in Jahren</b>	<b>30-39</b>	<b>50-59</b>	<b>60-69</b>	<b>70-79</b>	<b>80-89</b>
<b>Patienten-zahl</b>	1	1	4	11	9
<b>davon männlich</b>	-	1	2	4	1
<b>davon weiblich</b>	1	-	2	7	8

**Tabelle 3.1:** Alters- und Geschlechterverteilung.

#### **3.2 Ursache und Beginn der Infektion**

Die Patienten wurden am 21.06. bzw. 22.06.1999 in drei verschiedenen Arztpraxen in der Augenklinik Herzog Carl Theodor in München operiert.

Die Endophthalmitiden entwickelten sich noch am jeweiligen Abend oder am nächsten Tag. Am 23.06.1999 hatte sich das klinische Bild bei allen Patienten voll ausgebildet.

Die aus den betroffenen Augen entnommenen Proben wurden vom Max von Pettenkofer-Institut analysiert, der verursachende Keim konnte als

Stenotrophomonas maltophilia identifiziert werden und wurde in der intraoperativ verwendeten BSS-Spüllösung nachgewiesen (6).

### 3.3 Therapie

Die medikamentöse Therapie begann sofort nach der Diagnosestellung. Sie wurde nach Erhalt der Resistenzschemata des Max von Pettenkofer-Institutes umgestellt, damit eine gezielte Behandlung des verursachenden Keimes erfolgen konnte. Bei der Therapieauswahl wurden außerdem pharmakodynamische und klinisch-infektiologische Erwägungen zur Substanzauswahl herangezogen.

### 3.4 Datenerhebung und Dokumentation

Es fand eine retrospektive Datenerhebung statt. Verschiedene Beobachtungszeitpunkte wurden festgelegt (siehe Tabelle 3.2). Zum einen der Zeitpunkt vor der Operation und während der akuten Infektion im Juni/Juli 1999, zum anderen ein 1-Monat follow-up Ende Juli und ein 6-Monate follow-up im Dezember 1999.

Werte	Zeitpunkte
1. Laborparameter	• Vor der Operation, d. h. vor Ende Juni 1999
2. Laborparameter	• Akute Entzündung Ende Juni 1999
3. Laborparameter	• Akute Entzündung Anfang Juli 1999
4. Laborparameter	• Ende Juli 1999 (1-Monat follow-up)
5. Laborparameter	• Dezember 1999 (6-Monate follow-up)
1. Visus	• Vor der Operation, d. h. vor Ende Juni 1999
2. Visus	• Akute Entzündung Anfang Juli 1999, <u>nach</u> Therapiebeginn
3. Visus	• Ende Juli 1999 (1-Monat follow-up)
4. Visus	• Dezember 1999 (6-Monate follow-up)

**Tabelle 3.2:** Erfassungszeitpunkte von Laborparametern und Visus.

Analysiert wurden die Patientenakten der Herzog Carl Theodor Augenklinik und der Universitäts-Augenklinik der LMU München.

Desweiteren bestand eine Zusammenarbeit mit den behandelnden niedergelassenen Internisten bzw. Hausärzten und Augenärzten, welche die zu analysierenden Werte der Patienten zur Verfügung stellten.

Die Internisten bzw. Hausärzte und Augenärzte wurden anhand von Fragebögen zum Verlauf der Infektion befragt, Rezidive wurden erfasst (siehe Anhang).

In der hier vorliegenden Arbeit wurden nur die Parameter beschrieben, welche tatsächlich während der Behandlung pathologisch verändert waren.

Blutwerte, welche bei allen Patienten im Normbereich blieben, wurden nicht aufgeführt.

Die Patienten erhielten einen standardisierten Fragebogen, welcher ihre Beschwerden während der Behandlung im Juni/Juli 1999 erfasste (siehe Anhang).

Für jeden Patienten wurde eine Kennzahl, das Geschlecht und das Geburtsdatum dokumentiert und die entsprechenden Werte und Symptome zugeordnet.

Bei der Symptomerfassung wurden folgende Beschwerden berücksichtigt:

- Allgemein: Gewichtsabnahme, Kopfschmerzen, neurologisch-psychiatrische Beschwerden.
- Magen-Darm-Trakt: Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation.
- Allergische Reaktionen, Hautausschlag.

### **3.5 Resistenzschemata und mikrobiologische Daten**

Die uns mit freundlicher Genehmigung des Max von Pettenkofer-Institutes München zur Verfügung gestellten Resistenzschemata und mikrobiologischen Daten wurden analysiert und zusammengefasst.

### **3.6 Statistische Auswertung**

Die Daten wurden anhand einer Datenbank in Excel für Windows gesammelt und geordnet. Mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 10.0 für Windows wurden die Daten mit den entsprechenden Tests (siehe unten) analysiert und die Diagramme mit SPSS und Excel gefertigt. Die statistische Beratung erfolgte durch das Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie der LMU München sowie durch das Leibnitz-Rechenzentrum München. Definitionsgemäß werden Werte in dieser Arbeit als signifikant bezeichnet, wenn  $p < 0,05$ , als sehr signifikant, wenn  $p < 0,01$  und als höchst signifikant, wenn  $p < 0,001$  ist.

#### **3.6.1 Auswertung der Visuswerte**

Die Sehschärfe der Patienten zu den genannten 4 Zeitpunkten (siehe Tabelle 3.2) wurde mit SPSS für Windows mit Hilfe des Wilcoxon-Tests ausgewertet, der Verlauf analysiert und graphisch mit einem Liniendiagramm dargestellt.

Da der 6-Monate follow-up Zeitpunkt bei 2 Patienten nicht vorhanden war, wurde ein gedachter Endpunkt (engl.: last value) errechnet.

### **3.6.2 Auswertung der Blutwerte**

Der Verlauf der Blutwerte wurde mit Hilfe von SPSS für Windows analysiert. Weil vereinzelte Blutentnahmen nicht stattgefunden hatten, konnten die entsprechenden Werte nicht mit eingebracht werden.

Dies bedeutete in der Konsequenz, dass bei einigen Parametern die Fallzahl von 26 Patienten (N=26) nicht erreicht und somit nicht analysiert werden konnte. Die Zeitpunkte der Datenerhebung zeigt Tabelle 3.2.

### **3.6.3 Auswertung der Patientenfragebögen**

Die Fragebögen wurden ausgezählt, die prozentualen Werte errechnet, mit dem Chi-Quadrat-Test auf ihre Signifikanz getestet und graphisch dargestellt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Mikrobiologische Befunde**

#### **4.1.1 Befunde der kontaminierten Materialien**

Die entnommenen Proben der infizierten Patientenaugen (Punktat-, Abstrich- und/oder Vitrektomiematerial) wurden mikrobiologisch untersucht.

Dabei konnten zwei genotypisch (XbaI – RFLP/PFGE) und phänotypisch (die Biochemie und Antibiotikaresistenz betreffend) unterschiedliche Biotypen von *Stenotrophomonas maltophilia* identifiziert werden, welche sowohl alleine als auch in Kombination vorkamen.

Die mikrobiologische Untersuchung der intraoperativ verwendeten BSS-Spüllösungen ergab ebenfalls zwei verschiedene Biotypen, welche mit denen der Patientenisolat übereinstimmten.

Die Keimzahlen in den verschiedenen BSS-Spüllösungsflaschen lagen zwischen  $4,0 \times 10^2$  –  $1,0 \times 10^5$  KBE/ml, mehrheitlich aber bei  $10^4$  -  $10^5$  KBE/ml.

Es konnte eine Kontamination bei 58 von 163 untersuchten Flaschen in München nachgewiesen werden.

Die Untersuchung auf Stammidentität ergab bei den Patienten untereinander und zwischen Patienten- und Flaschenisolaten eine Übereinstimmung der klonalen Identität.

Somit konnte eine Kontamination der BSS-Spüllösung mit *S. maltophilia* als Ursache der postoperativen Endophthalmitis bei den 26 Münchener Patienten nachgewiesen werden.

Bei den in der Op-Abteilung der Augenklinik durchgeführten, umfangreichen hygienisch-mikrobiologischen Untersuchungen konnte keinerlei Ursache für die Infektionskette gefunden werden.

#### 4.1.2 Resistenzschemata der isolierten Biotypen

Beide identifizierten Biotypen von *S. maltophilia* wiesen verschiedene Resistenzmerkmale auf. Eine genaue Übersicht gibt Tabelle 4.1.

Antibiotikum	Biotyp 1 MHK (µg/ml)	Biotyp 1 Resistenz- situation	Biotyp 2 MHK (µg/ml)	Biotyp 2 Resistenz- situation
Cotrimoxazol	1,5	E	1,0	E
Ciprofloxacin	4,0	I	0,5	E
Amikacin	64	R	48	I-R
Vancomycin	*	(R)	*	(R)
Imipenem	*	(R)	*	(R)
Ceftazidim	64	R	32	R
Moxifloxacin	1,0	E	0,25	E
Trovafoxacin	1,5	E	0,5	E
Chloram- phenicol	6,0	E	6,0	E
Ticarcillin/ Clavulansäure	256,0	R	48	I

**Tabelle 4.1:** Resistenzschema von *S. maltophilia* (Biotyp 1 und 2), MHK=Minimale Hemmkonzentration, E=empfindlich, I=intermediär, R=resistent, (R)=resistent im Agar-Diffusions-Test, \*=liegt nicht vor.

#### 4.2 Therapie

Bei 21 der 26 Patienten (81%) musste eine Vorderkammerspülung mit einer Pars-plana-Vitrektomie durchgeführt werden, da ein Verlust des Sehvermögens drohte. Dabei wurden die Medikamente direkt in den Glaskörperraum injiziert. Es wurde 1 mg Vancomycin, 0,4 mg Amikacin oder 0,5 mg Imipenem und Dexamethason intravitreal gespritzt, subkonjunktival wurde Optocillin und Solu- Decortin verabreicht.

Bei allen Patienten begann die Antibiotikatherapie sofort nach Diagnosestellung. Es wurde mit Imipenem intravenös anbehandelt. Nach dem Erhalt der



Resistenzschemata und nach Absprache mit dem klinisch-infektiologischen Konsildienst der Medizinischen Poliklinik der LMU München (Prof. Dr. Bogner), wurde mit der gezielten Therapie, welche in der Tabelle 4.2 beschrieben ist, begonnen.

<b>Medikamente (systemisch)</b>	<b>Dosierung</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cotrimoxazol (Bactrim<sup>®</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2x480 mg i.v. alle 12 Stunden für 10 d</li> <li>• dann: Cotrimoxazol 960 mg Tabl. 2x1/d für ca. 3 Wochen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciprofloxacin (Ciprobay<sup>®</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg 2x/d i.v. oder 750 mg 2x/d für 10 Tage</li> <li>• dann: 250 mg 2x/d oral</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluocortolon (Ultralan<sup>®</sup>) oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.-5. Tag: 100 mg/d</li> <li>• 6.-8. Tag: 80 mg/d</li> <li>• dann: 60 mg/d</li> </ul>
<b>Augentropfen</b>	<b>Dosierung</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisolon (Inflanefran forte<sup>®</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stündlich</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciprofloxacin (Ciloxan<sup>®</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stündlich</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chloramphenicol (Aquamycetin<sup>®</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stündlich</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atropin 1% (Atropin-POS<sup>®</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stündlich</li> </ul>

**Tabelle 4.2:** Therapieplan.

Die intravenöse Therapie mit Cotrimoxazol 960 mg 2x/Tag und Ciprofloxacin 400 mg 2x/Tag (alternativ Ciprofloxacin oral 750 mg 2x/Tag) wurde auf 10 Tage festgelegt, danach folgte eine Umstellung auf Cotrimoxazol 960mg 2x/Tag oral und Ciprofloxacin 250/500 mg 2x/Tag oral. Fluocortolon wurde initial mit 100 mg verabreicht, nach 5 Tagen auf 80 mg pro Tag reduziert und bis zum definitiven Abklingen aller entzündlichen Symptome ausschleichend verabreicht. Die topische Therapie in Form von Augentropfen wurde parallel durchgeführt und bis zum Ende der akuten Entzündung beibehalten. Die Antibiotikatherapie dauerte durchschnittlich vier Wochen.

## 4.3 Ophthalmologische Ergebnisse

### 4.3.1 Visus

Der Verlauf der Endophthalmitiden und der Erfolg der Therapie wurde anhand der klinischen Untersuchungen und dem Verlauf des Visus analysiert. Die genauen Werte zeigt Tabelle 4.3.

Patient ID	betroffenes Auge	Vor Op (vor Juni )	Akute Infektion	Ende Juli 1999	Dezember 1999	Last value (lv)
1	RA	0,05	0	0,3	0,7	0,7
2	RA	0,2	0,25	0,3	1	1
3	LA	0,4	0,1	0,3	0,5	0,5
4	RA	0,4	0,2	0,5	0,8	0,8
5	RA	0,5	0,2	0,3	0,8	0,8
6	RA	0,3	0,05	0,8	0,9	0,9
7	RA	0,2	0,05	0,3	0,4	0,4
8	LA	0,4	0,2	0,3	0,4	0,4
9	LA	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3
10	LA	0,2	0,06	0,3	0,5	0,5
11	RA	0,4	0,16	0,25	0,4	0,4
12	RA	0,5	0,4	0,4	0,8	0,8
13	LA	0,2	0,3	0,5	0,3	0,3
14	LA	0,25	0,16	0,3	0,4	0,4
15	LA	no target	0,06	0,1	0,1	0,1
16	LA	0,2	0,3	0,8	0,8	0,8
17	RA	0,3	0,13	0,3	0,67	0,67
18	RA	0,5	0,25	0,35	0,8	0,8
19	LA	0,06	0,063	0,05	0,1	0,1
20	LA	0,3	0,5	0,4	0,7	0,7
21	RA	0,2	0,05	0,01	0,1	0,1
22	LA	0,4	0,16	0,16	*	0,16
23	LA	0,1	0,2	0,5	0,6	0,6
24	LA	0,3	0,05	0,05	*	0,05
25	LA	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5
26	LA	0,4	0,3	0,4	0,4	0,4
<b>Mittelwert</b>		<b>0,28</b>	<b>0,18</b>	<b>0,34</b>	<b>0,54</b>	<b>0,51</b>

**Tabelle 4.3:** Visus-Werte aller Patienten, N=26. Last value=errechneter Endpunkt.  
\*=nicht vorhanden

Eine Gegenüberstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Sehschärfen zu den oben genannten Zeitpunkten zeigt Tabelle 4.4. Nach der Einteilung der WHO aus dem Jahre 1975 bedeutet ein Visus < 0,3 eine niedrige Sehschärfe, ein Wert

< 0,05 wird als Blindheit bezeichnet. Der Visus 1 bezeichnet eine Sehschärfe von 100%.

Visus	Vor Op (N)	Akute Infektion (N)	1-Monat follow-up (N)	6-Monate follow-up (N)
1	-	-	-	1
0,9	-	-	-	1
0,8	-	-	2	5
0,7	-	-	-	3
0,6	-	-	-	1
0,5	3	1	4	3
0,4	7	2	3	5
0,3	4	3	11	2
0,25	1	2	1	-
0,2	7	5	-	-
0,15	-	1	1	-
0,1	1	4	1	3
0,06	1	3	-	-
0,05	1	4	2	-
<0,05	1	1	1	-

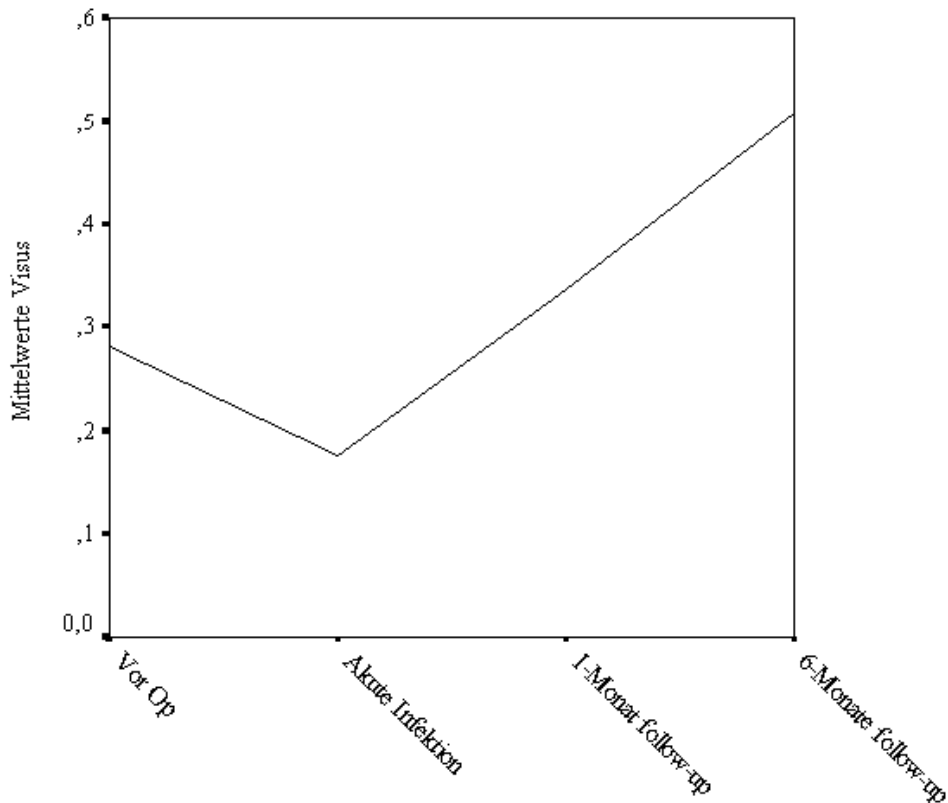
**Tabelle 4.4:** Gegenüberstellung der Häufigkeiten der verschiedenen Sehschärfen zu den vier Untersuchungszeitpunkten, N=Anzahl der Patienten=26 (Zeitpunkt 4: N=24).

Interessant schien die Anzahl der Patienten, welche zu den jeweiligen Zeitpunkten einen Visus von  $\geq 0,3$  erreichten (Tabelle 4.5), da anhand dieses Parameters der Therapieerfolg und Verlauf zu beobachten war.

Zeitpunkte	Prozentsatz der Patienten mit Visus $\geq 0,3$
Vor Infektion	54% (14/26)
Akute Infektion	23% (6/26)
1-Monat follow-up	77% (20/26)
6-Monate follow-up	88% (21/24)

**Tabelle 4.5:** Anzahl der Patienten mit Visus  $\geq 0,3$ . N=Patientenzahl.

Die dokumentierten Werte wurden graphisch dargestellt, die Abbildung 4.1 zeigt den zeitlichen Verlauf der Visusmittelwerte zu allen Untersuchungszeitpunkten.



**Abbildung 4.1:** Zeitlicher Verlauf des Visus, N=26.

Die deskriptive Statistik aller Visuswerte ergab das in Tabelle 4.6 dargestellte Bild.

Zeitpunkte	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Vor Op	26	0,00	0,50	0,28	0,14
Akute Infektion	26	0,0	0,5	0,18	0,11
Ende Juli 1999	26	0,01	0,8	0,34	0,19
Dezember 1999	24	0,1	1,0	0,54	0,26
errechneter Endwert	26	0,05	1,0	0,51	0,28

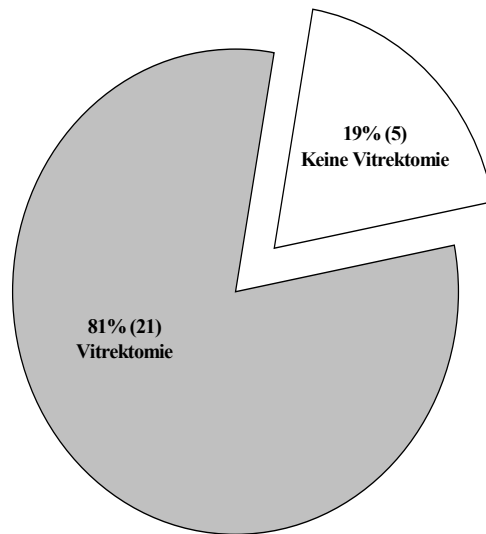
**Tabelle 4.6:** Deskriptive Statistik aller Visuswerte im Verlauf. N=Patientenzahl.

Die Auswertung mit dem Wilcoxon-Test ergab für den Vergleich der Zeitpunkte 1 mit 5 eine asymptotische Signifikanz (2-seitig) von  $p=0,001$ , für Zeitpunkt 1 mit Zeitpunkt 2:  $p=0,001$ , Zeitpunkt 2 mit Zeitpunkt 4:  $p=0,000$ .

Somit sind die Ergebnisse als sehr signifikant bis höchst signifikant zu betrachten.

#### **4.3.2 Häufigkeiten Vitrektomie und Vorderkammerspülung**

Der klinische Verlauf der Endophthalmitiden war unterschiedlich. So ist zu erklären, dass bei 21/26 (81%) der Patienten eine Pars-plana-Vitrektomie mit Vorderkammerspülung durchgeführt werden musste (Abbildung 4.2). Mit Hilfe dieser chirurgischen Eingriffe wurden gleichzeitig Antibiotika in den Glaskörperraum eingebracht. Bei einem der nicht vitrektomierten Patienten wurde eine Vorderkammerspülung mit intraoperativem Einbringen von Antibiotika ohne Vitrektomie vorgenommen. Die verbleibenden Patienten wurden mit der lokalen und systemischen medikamentösen Therapie behandelt.



**Abbildung. 4.2:** Häufigkeit der Pars-plana-Vitrektomie, N=26.

#### **4.3.3 Rezidive und Komplikationen**

Während des Beobachtungszeitraumes von Juni 1999 bis Dezember 1999 kam es bei fünf Patienten (19%) zu okulären Komplikationen.

Zwei von ihnen erlitten intraretinale Blutungen, ein Patient eine Ablatio retinae und zwei Patienten Entzündungsrezidive, wobei nur in einem Fall erneut *S. maltophilia* im Abstrichmaterial nachgewiesen werden konnte (siehe Tabelle 4.7).

Patienten-ID	Zeitpunkt der Komplikation	Komplikation	S. maltophilia
5	November 1999	Entzündungsrezidiv	-
6	September 1999	Ablatio retinae	-
13	September 1999	Rezidiv	+
21	Juli 1999	Intraretinale Blutung	-
24	Juli 1999	Intraretinale Blutung	-

**Tabelle 4.7:** Rezidive im Beobachtungszeitraum.

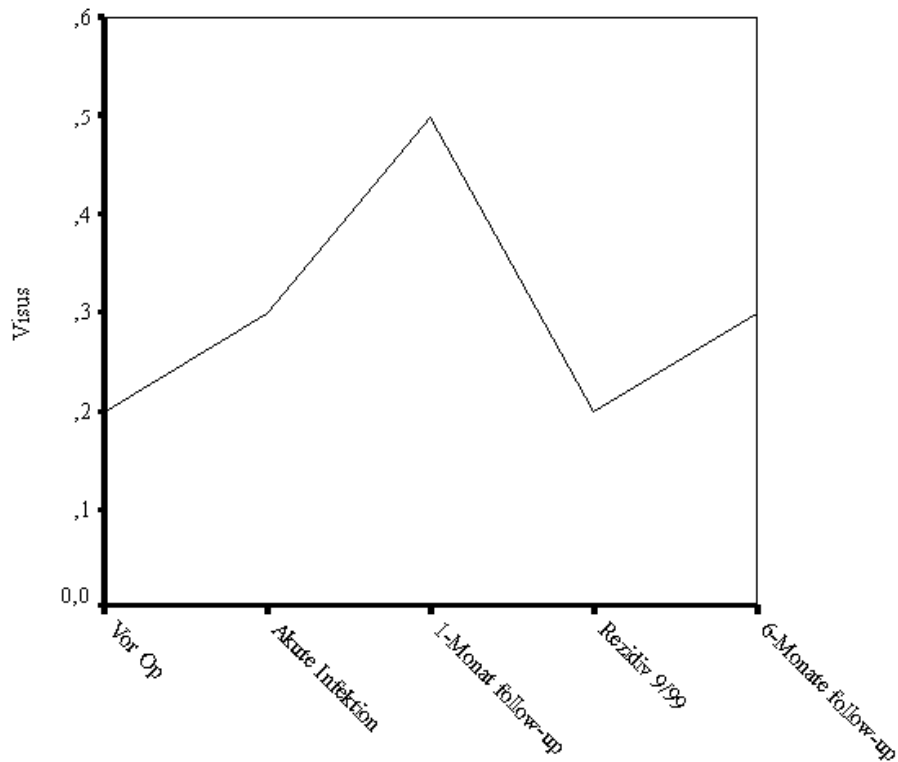
#### 4.3.3.1 Kasuistik Patient 13

Der zum Zeitpunkt der Infektionen 79-jährige Patient musste nach erfolgter Pars-plana-Vitrektomie im Juli 1999 im September des selben Jahres erneut stationär in die Universitäts-Augenklinik aufgenommen werden, da es zu einem Entzündungsrezidiv bei abgekapseltem S. maltophilia Herd im Kapselsack gekommen war. Die Hinterkammerlinse musste entfernt werden, es erfolgte eine lokale und systemische Antibiotikatherapie nach Resistenzschema (Tabelle 4.8). Der isolierte Keim wurde als S. maltophilia identifiziert, er reagierte auf die begonnene Therapie mit Ciprofloxacin (250 mg 2x/d) empfindlich.

Antibiogramm	Empfindlichkeit/Resistenz
• Ciprofloxacin	E
• Ampicillin	R
• Ceftazidim	E
• Erythromycin	R
• Gentamicin	E
• Amikacin	E
• Cefazolin	R
• Levofloxacin	E
• Penicillin G	R
• Chloramphenicol	E

**Tabelle 4.8:** Antibiogramm des S. maltophilia Rezidivpatienten. E=empfindlich, R=resistent.

Der Visus von 0,5 im Juli 1999 ging auf 0,2 zurück, erholte sich aber bis Ende des Jahres 1999 auf 0,3 (Abbildung 4.3).



**Abbildung 4.3:** Visus des Patienten Nr. 13 im zeitlichen Verlauf.

Die Endophthalmitis ging in eine chronische Entzündung über, eine Besserung wurde im Februar 2000 erreicht. Ein genauer Visus liegt für diesen Zeitpunkt nicht vor.

#### **4.4 Therapieinduzierte unerwünschte Wirkungen**

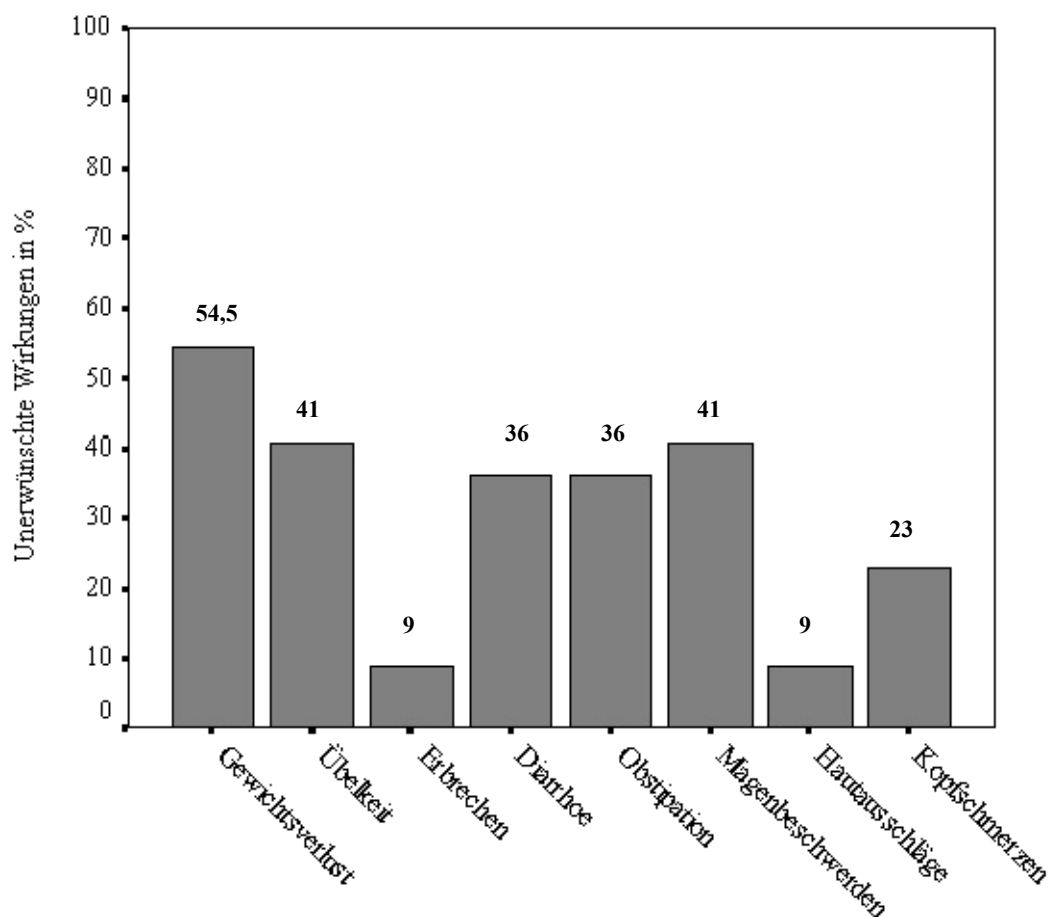
Im Folgenden werden die Ergebnisse der Nachbeobachtungen vorgestellt. Die Ergebnisse der Patientenbefragungen und jene der Internisten und Hausärzte werden getrennt von einander aufgeführt, auch wenn sich die Ergebnisse zum Teil überschneiden.



#### 4.4.1 Auswertung der Patientenfragebögen

Zur Erfassung der Beschwerden eines jeden Patienten während der Antibiotikabehandlung wurde ein Fragebogen versendet (siehe Anhang). Die Anzahl der beantworteten und ausgewerteten Fragebögen betrug 22 von 26 (85%).

Die Fragebögen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS 10.0 für Windows bearbeitet, die prozentuale Häufigkeit der Symptome wurde graphisch dargestellt (Abbildung 4.4).



**Abbildung 4.4:** Graphische Darstellung der ausgewerteten Fragebögen, N=Patientenzahl=22.

Die Abbildung 4.4 zeigt die Häufigkeit des Auftretens unerwünschter Wirkungen während und nach der Antibiotikatherapie. An erster Stelle wurden den Magen-Darm-Trakt betreffende Beschwerden genannt. So litten neun Patienten (41%) an Übelkeit und Magenschmerzen, zwei Patienten (9%) an

Erbrechen, je acht Patienten (36%) an Diarrhöe oder Obstipation. Der (konsekutive) Gewichtsverlust betraf zwölf Patienten (54,5%). Zwei Patienten (9%) litten an Hautausschlägen, die sich spontan zurückbildeten. Fünf der Patienten (23%) berichteten über neu aufgetretene Kopfschmerzen zu Beginn der Therapie, welche aber im Verlauf der Behandlung schwächer wurden und schließlich abklangen.

#### 4.4.2 Auswertung der Ärztefragebögen

In der Tabelle 4.9 werden die in Kapitel 4.4.1 beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Arzneimitteltherapie nach den Aussagen der Patienten durch die Angaben der behandelnden Internisten und Hausärzte ergänzt und präzisiert.

Symptome/Diagnosen	Patientenzahl (N=26)
• Erbrechen	8,3% (2/24)
• Diarrhöe	36,4% (8/22)
• Obstipation	36,4% (8/22)
• Kreatinin-Anstieg, passager	11,5% (3/26)
• Cholestase unklarer Genese	3,8% (1/26)
• Psyche: Depressive Verstimmungen	11,5% (3/26)
• Psyche: Depression	3,8% (1/26)
• ZNS: Kopfschmerzen	22,7% (5/22)
• Mykose: Vaginalschleimhaut	3,8% (1/26)
• Mykose: Mundschleimhaut, Zunge	11,5% (3/26)
• Blutzuckerentgleisung bei Diabetes mellitus	11,5% (3/26)
• Hyponatriämie	3,8% (1/26)

**Tabelle 4.9:** Zusammenfassung der medikamenteninduzierten Nebenwirkungen.

Es traten akute, behandlungspflichtige Erkrankungen auf, die vermutlich im Zusammenhang mit der Therapie auftraten. So litten drei Patienten an passagerem Kreatinin-Anstieg, in drei Fällen kam es zu einer Blutzuckerentgleisung bei Diabetes mellitus. Die schon oben genannten unerwünschten Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt waren ausgeprägt.

Posttherapeutisch erkrankte eine Patientin im Dezember 1999 an einer Cholestase unklarer Genese (siehe auch Kasuistik Patient 8, Kap. 4.4.3).

Vier Patienten beklagten einen mykotischen Befall, wobei dieser in drei Fällen an der Mundschleimhaut und Zunge, in einem Fall an der Vaginalschleimhaut lokalisiert war.

#### **4.4.3 Kasuistiken ausgewählter Patienten**

##### Kasuistik Patient 13

Diagnose: akute Niereninsuffizienz.

Der zum Zeitpunkt der Infektion 79-jährige Patient wurde am 30.6.1999 aufgrund von Bauchschmerzen und starken Durchfällen mit Erbrechen aus der Universitäts-Augenklinik in die Medizinische Poliklinik der LMU München verlegt. Das Serum-Chemie zeigte einen Kreatinin-Anstieg von vormals 1,0 mg/dl auf 1,9 mg/dl am 30.06.1999, der Harnstoff lag bei 34 mg/dl, die Kreatininclearance betrug 87 ml/min. Eine postrenale Ursache des Kreatinin-Anstiegs wurde ausgeschlossen. Die eingeleitete intravenöse Flüssigkeitszufuhr mit 0,9% NaCl (100 ml/h) bewirkte eine Erniedrigung des Kreatinins auf 1,2 mg/dl bei Entlassung. Der weitere Verlauf war unauffällig.

### Kasuistik Patient 1

Diagnose: Anstieg des Serum-Kreatinin auf 2,5 mg/dl.

Die im Sommer 1999 70-jährige Patientin erhielt die vorne beschriebene Antibiotikatherapie bestehend aus Ciprofloxacin und Cotrimoxazol. Ab dem 06.07.1999 stieg das Kreatinin von vormals 1,3 mg/dl auf 2,3 mg/dl, der Harnstoff stieg auf 83 mg/dl (keine Vorwerte vorhanden), ihr Allgemeinzustand war reduziert. Das Kreatinin sank am 12.07.1999 nach eingeleiteter intravenöser Flüssigkeitsgabe wieder auf 1,2 mg/dl, es kam nun aber zu Übelkeit und Erbrechen. Die Antibiotika wurden am 20.07.1999 abgesetzt, die Nierenwerte blieben in den folgenden Monaten konstant bei einem Wert von 1,2 mg/dl, die Patientin erholte sich gut.

### Kasuistik Patient 24

Diagnose: Anstieg des Serum-Kreatinin auf 1,86 mg/dl.

Die 78-jährige Patientin wurde am 24.06.1999 vitrektomiert, sie erhielt die Antibiotikatherapie nach vorgestelltem Schema. Sie litt unter der Therapie an Übelkeit, Erbrechen und Kreislaufproblemen. Das Kreatinin stieg von vormals 0,68 mg/dl kontinuierlich auf 1,86 mg/dl (14.07.1999), der Harnstoff stieg auf Werte von 125 mg/dl am 14.07.1999 (01.07.1999: 51 mg/dl).

Cotrimoxazol wurde reduziert, der behandelnde Arzt stellte in den Nachuntersuchungen keine erhöhten Nierenwerte mehr fest.

## Kasuistik Patient 8

Diagnose: Cholestase unklarer Genese in 12/1999.

Die 80-jährige Patientin erkrankte nach abgelaufener Endophthalmitis verbunden mit der Antibiotikatherapie (keine Nebenwirkungen) im Dezember 1999 plötzlich an einer Cholestase unklarer Genese. Die Leberwerte, welche zuvor im Normbereich lagen, stiegen stark an: Gamma-GT von 8 U/l im Sommer/Herbst 1999 auf 345 U/l im Dezember 1999. Die alkalische Phosphatase (AP) stieg auf 385 U/l, das Bilirubin auf 2,1 mg/dl (keine Vorwerte vorhanden). Die Patientin erholte sich im Verlauf gut, bis zum März 2000 waren alle Werte wieder im Normbereich. Eine Ursache für die Erkrankung wurde nicht gefunden.

### **4.5 Ergebnisse der Blutuntersuchungen**

Die Dokumentation und Auswertung der Blutparameter zur Objektivierung der medikamenteninduzierten Beschwerden gestaltete sich problematisch. Es wurden fünf Zeitpunkte (siehe Kapitel 3.2, Tabelle 3.2) festgelegt, zu denen alle relevanten Blutwerte gesammelt werden sollten. Die behandelnden Hausärzte konnten nicht alle angeforderten Werte zur Verfügung stellen. Die Konsequenz für die folgende Auswertung war ein beschreibender Vergleich der Blutwerte im Verlauf der Zeit. Die Werte beziehen sich immer auf die zu diesem Zeitpunkt erreichten Fallzahlen (N). Die Tabelle 4.11 zeigt alle pathologisch veränderten Blutwerte in ihrer Häufigkeit.

Blutparameter	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Zeitpunkt 3	Zeitpunkt 4	Zeitpunkt 5
<u>Leukozytose (&gt; 10500/<math>\mu</math>l)</u> Anzahl X (von N)	4% 1 (24)	55% 12 (22)	65% 15 (23)	10% 2 (20)	16% 3 (19)
<u>Thrombozytopenie (&lt;140000/<math>\mu</math>l)</u> Anzahl X (von N)	12% 3 (25)	14% 3 (22)	13% 3 (23)	14% 3 (21)	5% 1 (19)
<u>Lymphozytopenie (&lt; 12%)</u> Anzahl X (von N)	0% 0 (6)	61% 13 (21)	9% 1 (11)	0% 0 (11)	0% 0 (8)
<u>Monozyten <math>\downarrow</math> (&lt; 1%)</u> Anzahl X (von N)	0% 0 (6)	24% 5 (21)	9% 1 (11)	0% 0 (11)	0% 0 (8)
<u>Granulozytose (&gt; 80%)</u> Anzahl X (von N)	17% 1 (6)	90% 18 (20)	11% 1 (9)	0% 0 (9)	0% 0 (4)
<u>GOT <math>\uparrow</math> (&gt; 20 U/l)</u> Anzahl X (von N)	11% 1 (9)	9% 2 (22)	9% 2 (23)	6% 1 (17)	7% 1 (15)
<u>GPT <math>\uparrow</math> (&gt; 22 U/l)</u> Anzahl X (von N)	18% 4 (22)	18% 4 (22)	27% 6 (22)	11% 2 (19)	13% 2 (16)
<u><math>\gamma</math>-GT <math>\uparrow</math> (&gt; 23 U/l)</u> Anzahl X (von N)	38% 9 (24)	38% 8 (21)	43% 10 (23)	60% 12 (20)	53% 9 (17)
<u>Kreatinin <math>\uparrow</math> (&gt; 1,15 mg/dl)</u> Anzahl X (von N)	19% 5 (26)	36% 8 (22)	30% 7 (23)	32% 7 (22)	17% 3 (18)
<u>Harnstoff <math>\uparrow</math> (&gt; 55 mg/dl)</u> Anzahl X (von N)	34% 1 (3)	67% 2 (3)	48% 10 (21)	15% 2 (13)	0% 0 (4)

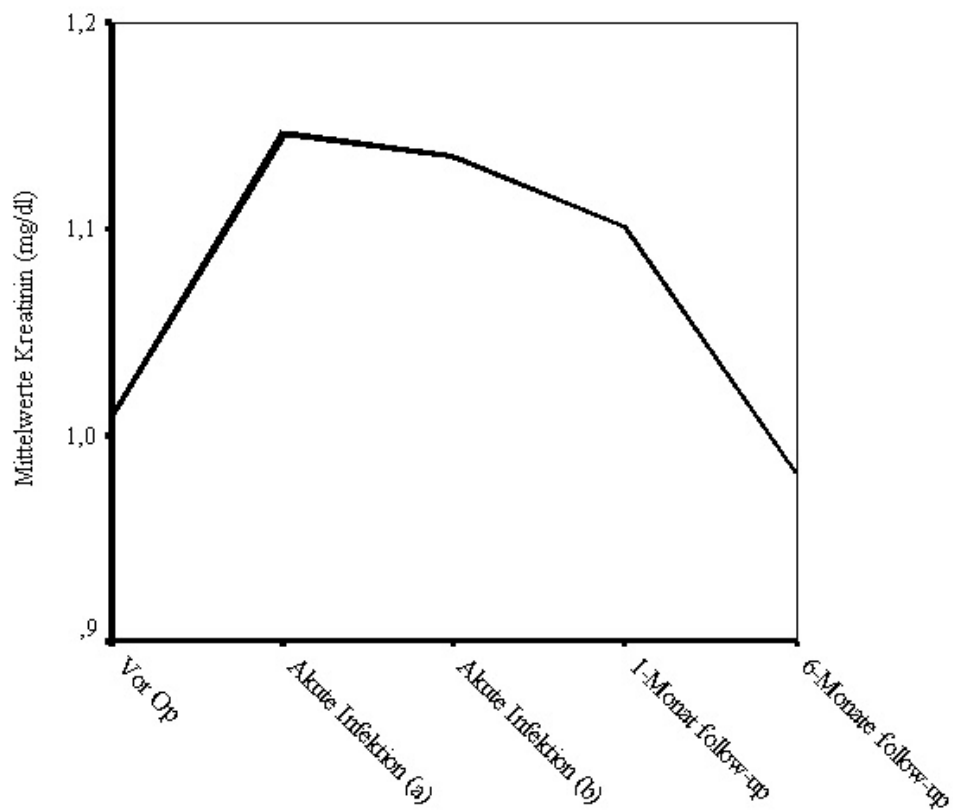
**Tabelle 4.11:** Häufigkeit der pathologisch veränderten Blutwerte im zeitlichen Verlauf.  
Die prozentualen Angaben beziehen sich auf die jeweilige Patientenanzahl N.

Die Signifikanz der Ergebnisse wurde durch univariate Varianzanalysen überprüft, wobei die statistischen Berater des Leibnitz Rechenzentrums und des IBE rieten, nur die beschreibende Statistik wie in der Tabelle 4.11 ersichtlich aufgrund der niedrigen und schwankenden Patientenzahlen zu übernehmen.

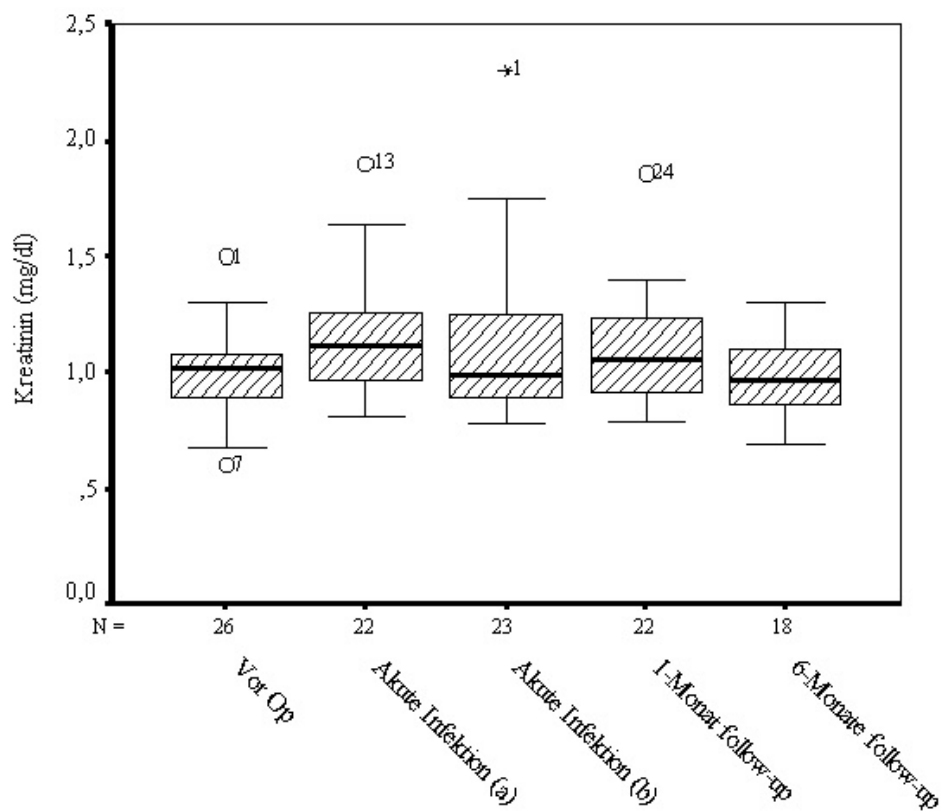
Die oben stehende Tabelle 4.11 zeigt die Auswirkungen der Infektion und der medikamentösen Therapie auf die Blutparameter der Patienten. Bei bis zu 65% (15/23) der Patienten bestand eine Leukozytose als Ausdruck der Infektion und/oder Cortisontherapie. Die Gabe von Cortison zeigte sich in einer relativen Lymphozytopenie, die bis zu 61% (13/21) der Patienten zu diesem Zeitpunkt betraf. Es sei auf die nephro- und hepatotoxischen Nebenwirkungen der Antibiotika vor allem in der hohen Altersklasse hingewiesen, die sich in eben diesen Blutparametern objektivieren ließen.

Die pathologisch veränderten Blutwerte wurden graphisch mit Hilfe der Anwendung SPSS 10.0 für Windows dargestellt.

Die Abbildungen 4.5 und 4.6 stellen den zeitlichen Verlauf des Kreatinins (mg/dl) in Form eines Liniendiagrammes (4.5) und als Boxplot (4.6) dar. Aufgrund des hohen Durchschnittsalters der Patienten lagen die Nierenwerte schon vor der Infektion höher als es der Norm entspräche und reagierten mit einem prompten Anstieg der Nierenwerte auf die Antibiotikatherapie. Im zeitlichen Verlauf regenerierten alle betroffenen Werte wieder.



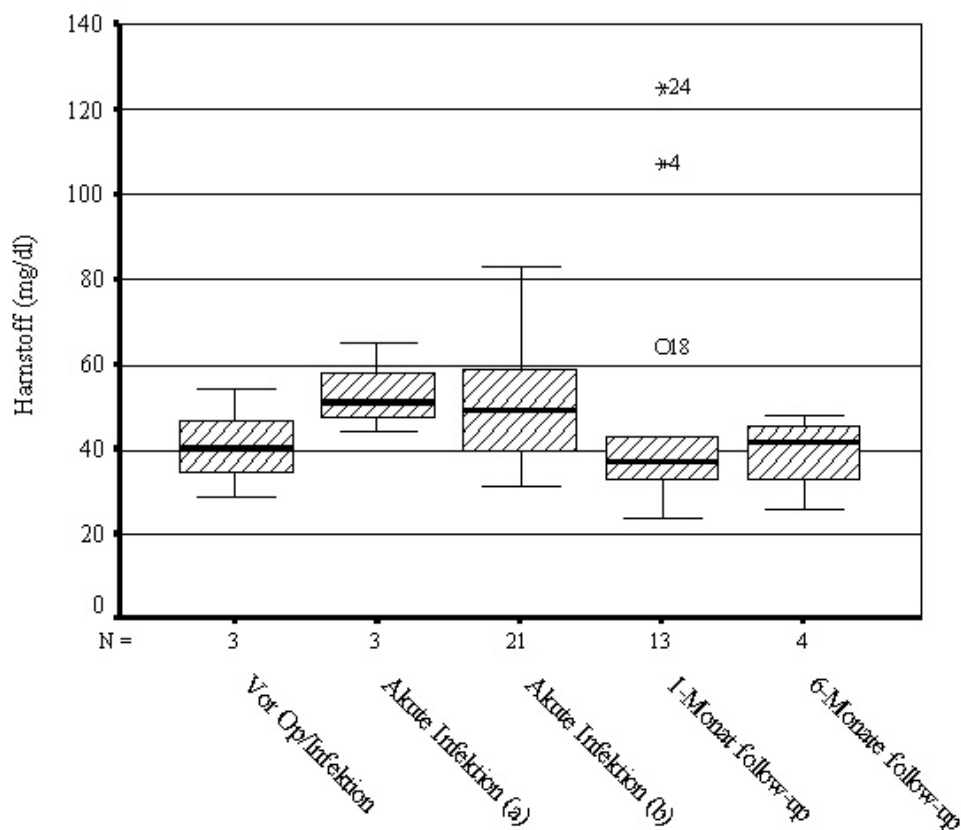
**Abbildung 4.5:** Kreatinin (mg/dl) im zeitlichen Verlauf. Vor Op: N=26, Akute Infektion (a): N=22, Akute Infektion (b): N=23, 1-Monat follow-up: N=22, 6-Monate follow-up: N=18.



**Abbildung 4.6:** Boxplot von Kreatinin (mg/dl), ○=Ausreißer, \*=Extremwerte.

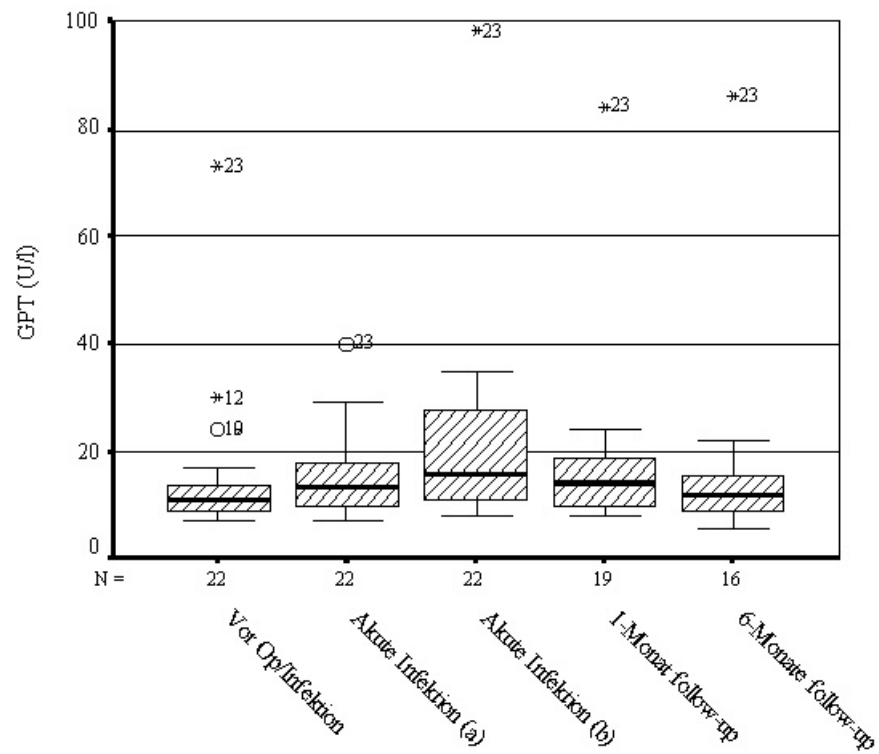


Die Abbildung 4.7 zeigt den zeitlichen Verlauf des Harnstoffes (mg/dl). Die Fallzahl war bei diesem Parameter zwar sehr klein, ein Anstieg war aber mit Einsetzen der Therapie zu verzeichnen. Damit ist ein zweiter „Nierenwert“ neben dem Kreatinin als erhöht anzusehen, welcher sich ebenfalls wieder normalisierte.

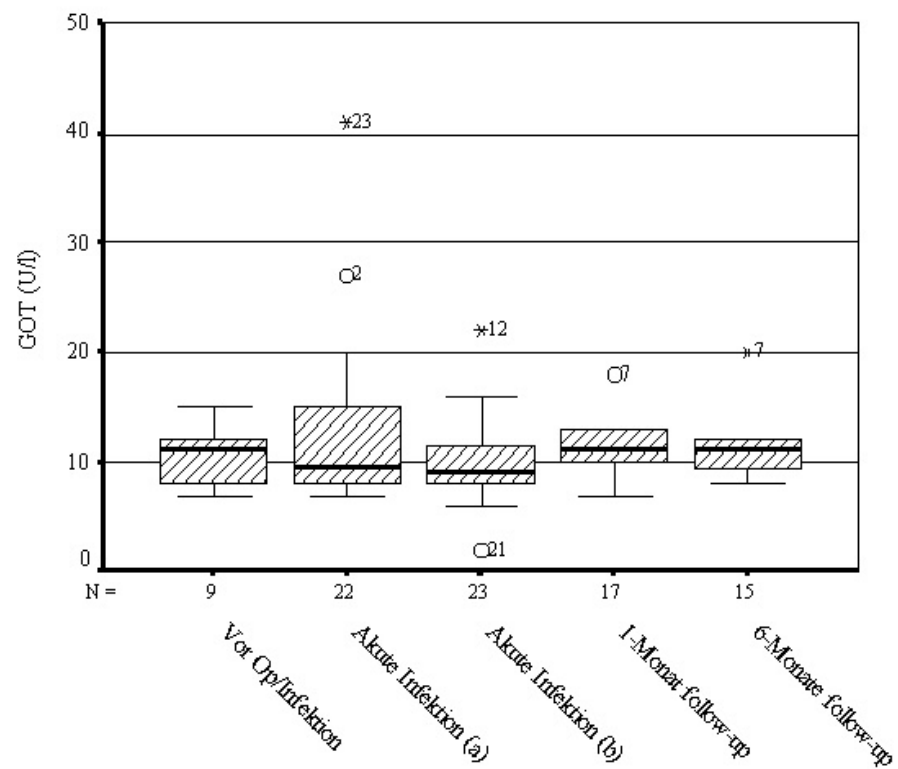


**Abbildung 4.7:** Boxplot Harnstoff (mg/dl), N = Anzahl der Patienten, O = Ausreißer, \* = Extremwert

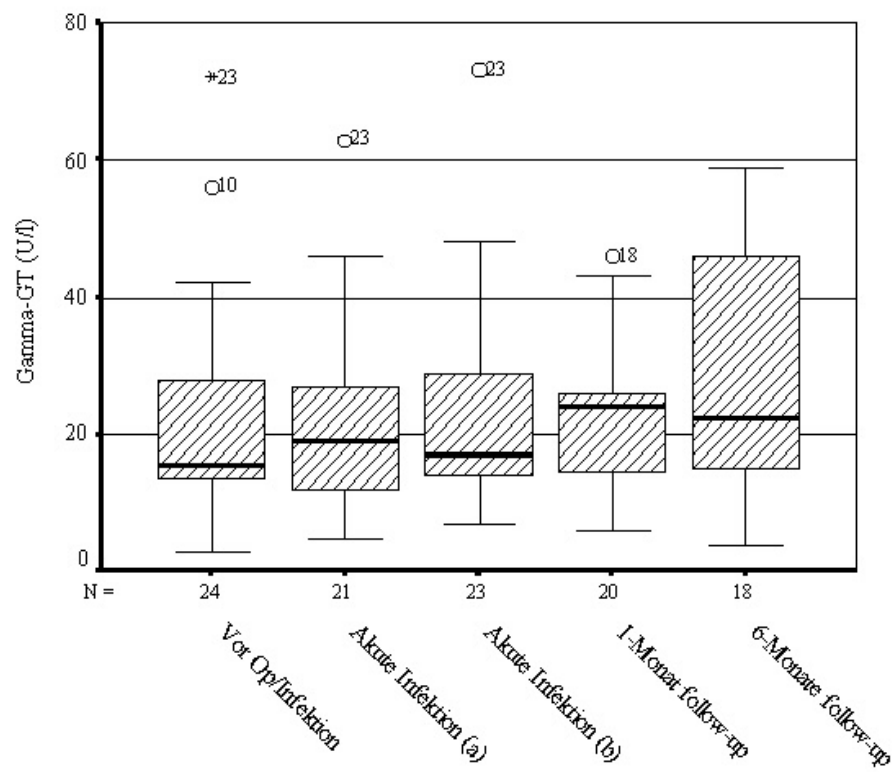
In den Abbildungen 4.8 bis 4.10 wurde der zeitliche Verlauf der Mittelwerte von GPT (Abb.4.8), GOT (Abb. 4.9) und  $\gamma$ -GT (Abb.4.10) graphisch dargestellt. Die Leberwerte stiegen mit beginnender Therapie, fielen am Ende aber wieder ab, so dass man davon ausgehen kann, dass keine dauerhafte, medikamenteninduzierte organische Schädigung verursacht wurde.



**Abbildung 4.8:** Boxplot GPT (U/l), ○=Ausreißer, \*=Extremwerte.

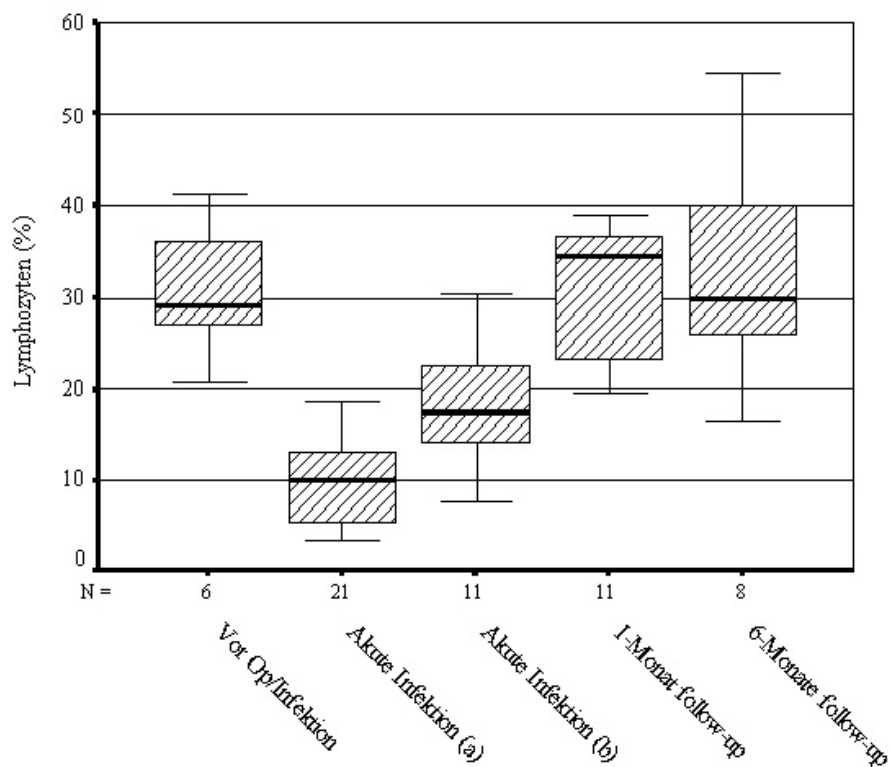


**Abbildung 4.9:** Boxplot GOT (U/l), N = Anzahl der Patienten, O = Ausreißer, \* = Extremwert.



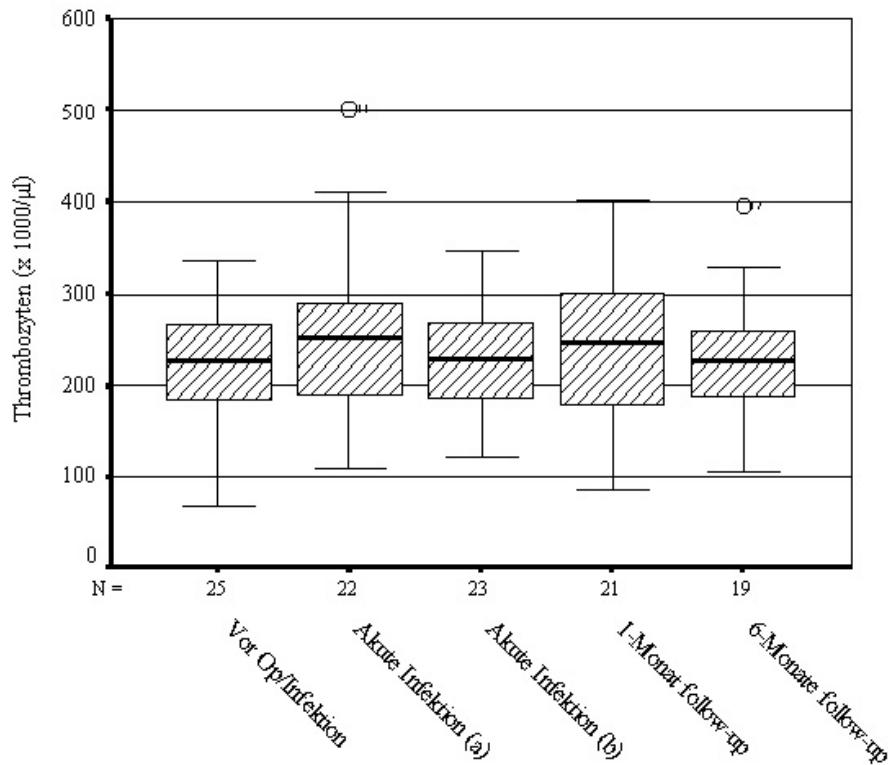
**Abbildung 4.10:** Boxplot Gamma-GT (U/l), N = Anzahl der Patienten, O = Ausreißer, \* = Extremwert.

Die Abbildung 4.11 zeigt den zeitlichen Verlauf der Lymphozyten. Lagen die Werte vor der Infektion noch im Normbereich, kam es zum Zeitpunkt der akuten Endophthalmitis zu einer Lymphozytopenie, da mit der Gabe von Cortison begonnen wurde. Eine Normalisierung mit dem Zeitpunkt des Ausschleichens der Therapie war zu verzeichnen.



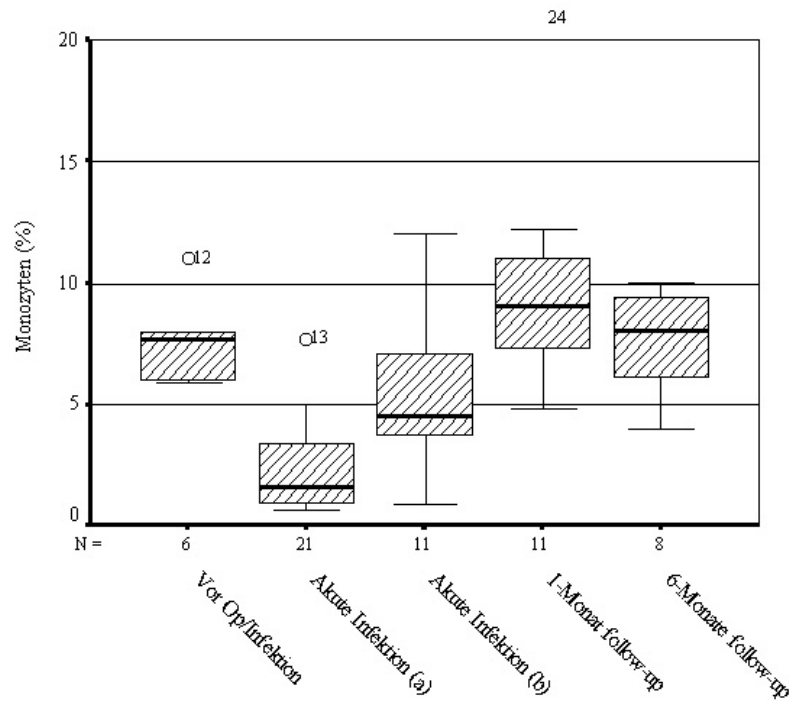
**Abbildung 4.11:** Boxplot Lymphozyten (%), N = Anzahl der Patienten.

Die Abbildung 4.12 stellt den Boxplot der Mittelwerte der Thrombozyten dar. Zum Zeitpunkt der akuten Infektion, dass heißt mit Beginn der Antibiotikatherapie war eine Thrombozytopenie geringer Ausprägung zu verzeichnen, welche sich aber gegen Ende wieder den Ausgangswerten anglich.



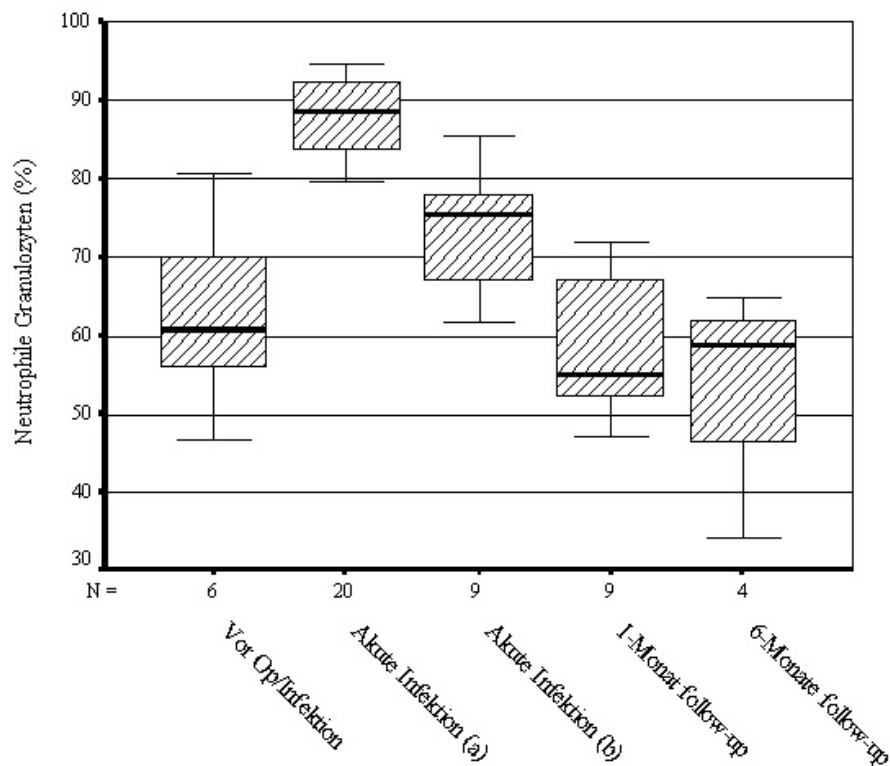
**Abbildung 4.12:** Boxplot Thrombozyten (x 1000/μl), N = Anzahl der Patienten, O = Ausreißer, \* = Extremwert.

Die Monozyten fielen, wie in der Abbildung 4.13 zu sehen, zum Erkrankungsbeginn ab, um sich bis zum Zeitpunkt des 1. follow-up wieder zu erholen.



**Abbildung 4.13:** Boxplot Monozyten (%), N = Anzahl der Patienten, O = Ausreißer, \* = Extremwert.

Die Granulozytose zeigte, wie in Abbildung 4.14 ersichtlich, ihre stärkste Ausprägung zu Beginn der medikamentösen Therapie und fiel erst definitiv nach Abschluß der Behandlung ab.



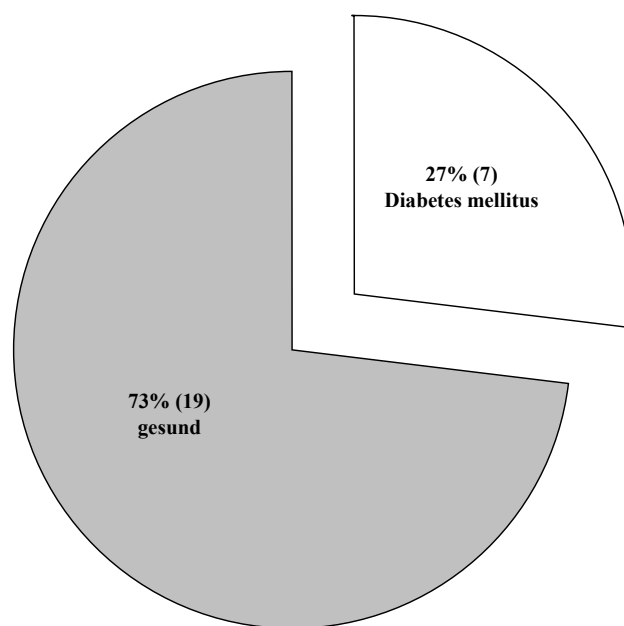
**Abbildung 4.14:** Boxplot Neutrophile Granulozyten (%), N = Anzahl der Patienten, O = Ausreißer, \* = Extremwert.

Alle pathologisch veränderten Blutparameter (bis auf die schon vor der Behandlung außerhalb des Normbereich liegenden und Kasuistiken) lagen zum Zeitpunkt des 6- Monate follow-up wieder im Normbereich.

## 4.6 Andere Erkrankungen

### 4.6.1 Diabetes mellitus

7 von 26 Patienten litten an Diabetes mellitus (entspricht 27%). Siehe Abbildung 4.15.



**Abbildung 4.15:** Häufigkeit des Auftretens von Diabetes mellitus. N=26.

Es konnte kein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsstärke und Dauer und der Diagnose Diabetes mellitus festgestellt werden.



## **5. Diskussion**

Ziel dieser Arbeit war es, 26 Erkrankungsfälle einer *S. maltophilia* induzierten Endophthalmitis nach Kataraktextraktion, welche im Sommer 1999 in München auftraten, zu dokumentieren und deren Verlauf zu analysieren.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse dieser Untersuchungen mit den Berichten und Stellungnahmen der internationalen Fachliteratur verglichen werden.

### **5.1 Antibiotika**

#### **5.1.1 Resistenzsituation**

Die Resistenzbestimmung des Max von Pettenkofer-Institutes für medizinische Hygiene in München ergab im Juni 1999, dass die isolierten *S. maltophilia* Stämme (Biotyp 1 und 2) auf die getesteten Antibiotika Ciprofloxacin und Cotrimoxazol empfindlich (bzw. Biotyp 1 auf Ciprofloxacin intermediär) reagierten.

Die minimale Hemmkonzentration (MHK) lag für Cotrimoxazol bei 1,5 µg/ml bzw. 1,0 µg/ml (Biotyp 1 / Biotyp 2), für Ciprofloxacin bei 4,0 µg/ml bzw. 0,5 µg/ml (Biotyp 1 / Biotyp 2).

##### **5.1.1.1 Resistenzsituation Ciprofloxacin**

Diese Ergebnisse decken sich nur zum Teil mit jenen der internationalen Literatur.

Noch 1987 und 1991 wurde Ciprofloxacin als aktivster Stoff gegen *S. maltophilia* beschrieben (24);(135).

Es wurde aber von zunehmenden Resistenzen seitens *S. maltophilia* bezüglich Ciprofloxacin berichtet (2;49;85;124;125;130;136;146;148;150;155;161;164).

Von einem Anstieg der MHK<sub>90</sub> um das Vierfache für Ciprofloxacin innerhalb eines Jahrzehntes und somit einem Nachlassen der Wirksamkeit durch Resistenzbildung wurde 1994 berichtet (150).

Eine im Juli 2000 erstellte Resistenzstatistik der Universität Leipzig ergab eine Sensibilitätsrate von 39% und eine intermediäre Empfindlichkeit von 30% (also 31% resistente Stämme) ([www.uni-leipzig.de](http://www.uni-leipzig.de)).

In der bayerischen Resistenzstatistik des Jahres 1999 reagierten 76,2% der getesteten *S. maltophilia*-Isolate auf Ciprofloxacin sensibel (23,8% resistent), im Jahre 2000 waren 72,7% der Genannten empfindlich (27,3% resistent) (87).

Aus diesen Zahlen wird ersichtlich, wie sich die Resistenzsituation der Bakterienstämme verschlechtert hat und wie unterschiedlich die Antibiogramme bei verschiedenen Biotypen eines Bakteriums selbst zum gleichen Zeitpunkt ausfallen können. Interessant sind in diesem Zusammenhang die divergierenden minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der bei unseren Patienten diagnostizierten Biotypen 1 und 2.

Aufgrund der genannten Aspekte müssen bei der Erstellung der Therapiepläne die aktuellen mikrobiologischen Ergebnisse und Erkenntnisse mit einbezogen werden.

#### **5.1.1.2 Resistenzsituation Cotrimoxazol**

Cotrimoxazol ist ein wichtiger Bestandteil in der Therapie von *S. maltophilia* Infektionen, da dieses Antibiotikum nach wie vor sehr potent gegen den Keim wirkt. Eine Kombinationstherapie mit bakteriziden Antibiotika wurde aufgrund der rein bakteriostatischen Wirkung von Cotrimoxazol empfohlen

(41;80;98;150) und ist in Hinblick auf die steigende Zahl von Resistenzfällen sinnvoll (130;150).

In Deutschland wurde die Sensibilitätsrate von *S. maltophilia* bezüglich Cotrimoxazol mit 86,2% für 1999 und mit 87,3% im Jahr 2000 für München angegeben (87).

Aufgrund der Tatsache, dass *S. maltophilia* ein Keim mit steigenden Resistenzen gegen zahlreiche Antibiotika ist, sollte Cotrimoxazol als sinnvoller Kombinationspartner in der Therapie einer *S. maltophilia* Infektion gelten (130).

Diese und oben genannte Fakten wurden als Grundlage für die Entscheidung zu einer Kombinationstherapie, bestehend aus bakteriziden und bakteriostatisch wirkenden Antibiotika, bei den Münchener Patienten zugrundegelegt und erfolgreich angewandt. Desweiteren fiel in den Resistenzstatistiken im Bezug auf Cotrimoxazol eine niedrige minimale Hemmkonzentration bei guter Empfindlichkeit des Keimes auf. In einem der bekannten *S. maltophilia* induzierten Endophthalmitis Erkrankungsfälle wurde bei ähnlichen mikrobiologischen Ergebnissen das gleiche Medikamentenregime wie in München angewandt (70).

#### **5.1.1.3 Resistenzsituation der intravitreal injizierten Antibiotika**

Die Patienten erhielten während der akuten Infektion intravitreale Antibiotikainjektionen, welche im Zuge der Vitrektomie und Vorderkammerspülung bei 21 der 26 Patienten (Vorderkammerspülung 22/26 Patienten) verabreicht wurden. Diese Antibiotika erwiesen sich bei der Erstellung der Antibiotogramme als resistent bzw. intermediär empfindlich bei hohen minimalen Hemmkonzentrationen. Der Biotyp 1 war sowohl auf

Amikacin als auch auf Vancomycin resistent. Der Biotyp 2 reagierte auf Amikacin intermediär bis resistent.

Man kann also davon ausgehen, dass die systemischen und topischen Antibiotika zum größten Teil die ausreichende antimikrobiologische Wirksamkeit gegen *S. maltophilia* besaßen. Es ist bei der Gefahr einer foudroyant verlaufenden Entzündung anzuraten, das gesamte Spektrum der möglichen medikamentösen Therapie auszunutzen, um gute Endergebnisse für die betroffenen Patienten erlangen zu können.

### **5.1.2 Wirksamkeit und Penetration systemischer Antibiotika im menschlichen Auge**

#### **5.1.2.1 Ciprofloxacin**

Ciprofloxacin ist ein lipophiles Antibiotikum und penetriert die okulären Barrieren, weshalb es für die Behandlung von infektiösen Erkrankungen des Auges geeignet ist. Die in Studien im Kammerwasser und Glaskörperraum erreichte Konzentration von Ciprofloxacin war im Vergleich zu anderen Medikamenten in soweit akzeptabel, als dass die Konzentration für viele pathogene Keime über der minimalen Hemmkonzentration lag (94). Keren et al. bezeichneten systemisch verabreichtes Ciprofloxacin sogar als Alternative zu einer intravitrealen Antibiotikainjektion (74). Diese Aussage ist in Hinblick auf die internationalen Erfahrungen zur Endophthalmitistherapie kontrovers zu diskutieren, da man bei foudroyant verlaufenden Infektionen beide Therapieformen verknüpft. Allerdings muss man bei unseren Fallbeispielen davon ausgehen, dass die systemische Antibiotikatherapie wesentlich zur Infektionsbekämpfung beigetragen hat, da die intravital injizierten Antibiotika als resistent (intermediär) getestet worden sind. Die Behandlung mit systemisch

verabreichtem Ciprofloxacin als zusätzliche Therapie bei Endophthalmitis hat sich bewährt (1;10;11;21;27;109).

Die Anwendung topischer Antibiotika in Form von Tropfen steigerte in den Studien von Durmaz et al. die Konzentration im Kammerwasser und in geringem Maße auch im Glaskörperraum (38;121). Sie wurden bei den Münchener Patienten während der akuten Infektion verabreicht.

#### **5.1.2.2 Cotrimoxazol**

Lesar et al. konnten in klinischen Studien bestätigen, dass Cotrimoxazol (Trimethoprim-Sulfamethoxazol) die Blut-Kammerwasser-Schranke penetriert. Durch mehrmalige Gabe des Antibiotikums kam es zu einem kumulativen Effekt, welcher Konzentrationen zuließ, die auch gegen weniger sensible Erreger wirksam waren. Im Falle eines entzündlichen Prozesses im Auge wurde die Penetration in die intraokularen Strukturen noch verbessert (88).

Die Ergebnisse der Endophthalmitis-Vitrektomie-Studie zeigen keine Vorteile einer zusätzlichen systemischen Antibiotikagabe in Bezug auf das funktionelle Endergebnis. In dieser Studie wurde Amikacin und Ceftazidim verabreicht (33-35). Aufgrund der schlechten Penetration von Antibiotika in das Innere des menschlichen Auges nach systemischer Gabe sollten systemische Antibiotika nach Meinung von Forster und Kollegen als Ergänzung zur intravitrealen Therapie verstanden werden (46).

Die funktionellen Endergebnisse (Visus) der Münchener Patienten zeigen aber, dass die durchgeführte systemische Antibiotikatherapie nach Antibiotogramm deutlich positive Effekte für die Patienten erbracht hat. Es kann davon ausgegangen werden, dass die systemische Antibiotikabehandlung eine Destruktion okulärer Strukturen durch die Infektion verhindert hat, da die intravitrale Therapie nicht ausreichend wirksam war. Aufgrund der niedrigen

Rezidivrate ist zu postulieren, dass gerade bei einem intraokulär pathogenen, destruierenden Keim eine systemische, langfristige Therapie sinnvoll ist, um eine Persistenz und Abkapselung von Keimen mit der Gefahr einer Reinfektion zu verhindern.

Auch bei den bisher bekannten Fällen einer *S. maltophilia* induzierten Endophthalmitis wurde in sechs von zehn Fällen eine systemische Antibiotikatherapie in Kombination mit der intravitrealen Injektion durchgeführt. In einer Studie wurde gezielt nach den Ergebnissen der größten Endophthalmitisstudie auf die Gabe von systemischen Antibiotika verzichtet, wobei man kein Abweichen der funktionellen Ergebnisse in eine bestimmte Richtung bemerken kann.

## **5.2 Vitrektomie und intravitreale Therapie**

Bei 21 der 26 Patienten musste eine Vitrektomie durchgeführt werden, weil die Infektion einen foudroyanten Verlauf zu nehmen drohte und ein Verlust der betroffenen Augen drohte.

Intraoperativ wurde bei diesen Patienten Vancomycin und Amikacin bzw. Vancomycin, Imipenem (1 mg Vancomycin, 0,4 mg Amikacin oder 0,5 mg Imipenem) und zusätzlich Dexamethason intravitreal injiziert.

Die Kombination von Vitrektomie mit intravitrealer Antibiotikagabe als Therapie einer bakteriellen Endophthalmitis wurde in der Literatur oft beschrieben und hat viele Vorteile, wie zum Beispiel die Eliminierung von Erregern und Toxinen, die bessere Verteilung der Antibiotika und die Gewinnung von Kulturmateriel. Desweiteren sind die Wirkstoffkonzentrationen ohne die notwendige Diffusion über natürlich vorhandenen Barrieren im Inneren des Auges größer (33).

Bei den bisher in der Literatur beschriebenen zehn Patienten mit einer *S. maltophilia* Endophthalmitis, wurde in fünf von zehn Fällen vitrektomiert. Alle Patienten erhielten mittels einer Glaskörperpunktion eine intravitreale Injektion mit Vancomycin, wobei der häufigste Kombinationspartner Cefotaxim und nicht Amikacin war (22;23;61;70;122).

Eine intravitreale Gabe von Vancomycin in Kombination mit Amikacin, wie bei den Münchener Patienten durchgeführt, fand auch in der Literatur Zustimmung (34). In großen Studien wurde sogar postuliert, dass eine intravitreale Gabe von Antibiotika allein ausreiche, um gute funktionelle Resultate zu erreichen (40).

Die durchgeführte Vitrektomie erwies sich als vorteilhaft in der Reduktion des infizierten Materials im Auge. Sie brachte in großen Studien zur Endophthalmitis vor allem jenen Patienten einen Vorteil, die zum Zeitpunkt der akuten Infektion nur Licht wahrnehmen konnten (40).

### **5.3 Funktionelle Resultate**

Unsere Patienten erreichten unter Berücksichtigung der schweren Augeninfektion respektable funktionelle Resultate bezüglich ihrer Sehschärfe. Zum Zeitpunkt des 6-Monate follow-up lagen 88% der Patienten in einem Sehbereich mit einem Visus  $\geq 0,3$ , der Visus-Mittelwert betrug zu diesem Zeitpunkt 0,54. Kein Patient unterschritt den Wert von 0,1, wobei von zwei Patienten zu diesem Zeitpunkt keine Werte vorlagen.

In der Literatur wurden bis zum Beginn des Jahres 2002 (Ende der Recherche) nur zehn Fälle einer Endophthalmitis durch *Stenotrophomonas maltophilia* bekannt, zum Zeitpunkt der Infektion waren es nur acht (22;23;61;70;122). Die Autoren gingen davon aus, dass bei einer sofort einsetzenden aggressiven medikamentösen und interventionellen Therapie die Prognose nicht schlecht

sein müsse, es sei denn es lägen andere schwerwiegende okuläre Erkrankungen, wie zum Beispiel eine diabetische Retinopathie vor (61).

Chaudhry et al. unterstrichen im Jahre 2000, dass bei der Therapie der *S. maltophilia* induzierten Endophthalmitis vor allem die Wirksamkeit des intravitrealen Antibiotikums gewährleistet sein müsse, um eine günstige Prognose zu erreichen. Sie wählten bei der Behandlung ihrer vier Patienten keine systemischen, sondern nur intravitreale und topische Antibiotika. Bei der *S. maltophilia* Endophthalmitis sei vor allem zu beachten, dass der Keim häufig persistiert und eine Reinfektion stattfindet, so dass neben einer sinnvollen medikamentösen Therapie eine engmaschige Nachbetreuung unerlässlich sei, um gute Endresultate für den Patienten zu erreichen. Diese wurden mit einem Visus von 0,05, 0,4, 0,6 und 0,6 für die betroffenen Patienten angegeben (22).

Dieser Ansatz mag bei bestehender Sensibilität des entsprechenden Biotyps auf die gewählten intravitrealen Antibiotika richtig sein. Die Therapie, welche in München praktiziert wurde, basierte aber auf der maximal möglichen Sicherheit bei massiven Infektionen des gesamten Auges. Eine Entscheidung für eine Kombinationstherapie oder gegen sie muss klinisch individuell getroffen werden, wie es auch bei dem Münchener Patientenkollektiv der Fall war.

Aus Japan berichteten 1999 Horio et al. über zwei Erkrankungsfällen nach Phakoemulsifikation und IOL. Eine systemische Antibiotikatherapie wurde durchgeführt. Die Patienten erreichten nach Ausheilung der Infektion einen Visus von 0,3 bzw. Finger zählen (61).

In einem 1997 durch Kaiser et al. beschriebenen Fall, wurde die gleiche systemische Therapie wie in München angewandt, nachdem bei persistierenden Entzündungszeichen bei schon therapierter *S. maltophilia* Endophthalmitis erneut positive Kammerwasserkulturen auftraten. Die Antibiotikagabe bestand aus



oralem Ciprofloxacin und Trimethoprim/Sulfamethoxazol und topischer Gabe von Polymyxin/Trimethoprim. Ciprofloxacin und Prednisolonacetat wurden über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht. Das Endergebnis war gut, der Visus betrug nach Abschluss der Behandlung 1 (70).

Chen et al. berichteten 1992 von einem HIV-Patienten, welcher nach intraokulärer Implantation einer Ganciclovirkugel wegen Cytomegalie-Retinitis an einer S. maltophilia Endophthalmitis erkrankte. Er wurde mit Ceftazidim intravitreal und intravenös behandelt und das Implantat explantiert. Das visuelle Endergebnis wurde nicht dokumentiert. Das Auge konnte aber erhalten werden (23).

Eine aktuelle Kasuistik aus der Türkei berichtet über zwei aufgetretene Endophthalmitis Erkrankungsfälle nach Kataraktextraktion. Beide Patienten erhielten intravitrale und systemische Antibiotika bestehend aus Vancomycin und Ceftazidim. Es kam zu keinem Rezidiv, der erreichte Visus betrug bei beiden Patienten 1 (122).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die erreichte funktionelle Sehstärke von dem Ausmaß der Entzündung und der Wirksamkeit sowohl der intravitrealen, als auch der systemischen Antibiotikatherapie abhängt. Ebenso ist die Entscheidung für oder wider einer Kombinationstherapie bestehend aus intravitrealen und systemischen Antibiotika nach der aktuellen Klinik individuell zu entscheiden.

## **5.4 Unerwünschte Wirkungen der systemischen Antibiotikatherapie**

Wichtiger Bestandteil dieser Arbeit war die Dokumentation und Auswertung der therapieinduzierten, unerwünschten Wirkungen. Für den nun folgenden Vergleich mit der internationalen Fachliteratur sei angemerkt, dass selten aussagekräftige prozentuale Werte bezüglich der Inzidenz der unerwünschten Wirkungen beschrieben werden, da es sich oft um Fallberichte handelt.

### **5.4.1 Thrombozyten**

Eine Thrombozytopenie geringer Ausprägung trat bei einem Patienten neu auf, bei drei Weiteren bestand sie schon zuvor. Die Werte des erst beschriebenen Patienten lagen im Dezember 1999 wieder im Normbereich.

Die hämatologische Toxizität, welche sich in einer Erniedrigung der Anzahl bestimmter Blutzellen manifestieren kann, ist in der Literatur als unerwünschte Wirkung von Cotrimoxazol (8;145) und selten auch für Ciprofloxacin beschrieben (45).

Interessant scheint in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass durch die Cortisongabe keine Thrombozytose ausgelöst wurde, bzw. diese durch andere Medikamenteneffekte maskiert wurde.

### **5.4.2 Lymphozyten**

Bei fünf Patienten wurde eine Erniedrigung der Monozyten (%) festgestellt, auch hier kam es zu einer vollständigen Regeneration.

Die hohe Anzahl der betroffenen Patienten mit Granulozytose (18 Patienten) und Lymphozytopenie (13 Patienten) lässt sich auf die Gabe von Glukokortikoiden zurückführen (101) .

### **5.4.3 Leber**

Erhöhte Werte der Transaminasen kamen bei den Patienten im zeitlichen Verlauf vor: GOT (U/l): 2 Patienten, GPT (U/l): 6 Patienten,  $\gamma$ -GT (U/l): 12 Patienten. Die Werte der Patienten, welche neu aufgetretene Transaminasen Anstiege zu verzeichnen hatten, normalisierten sich bis zu dem 6-Monate follow-up im Dezember 1999 wieder.

Ein akuter Anstieg der Transaminasen kann sowohl durch Ciprofloxacin (47;154), als auch durch Cotrimoxazol (67;131) verursacht werden.

In einem Fall kam es zu einer Cholestase unklarer Genese, die Patientin erkrankte im Dezember 1999 mit plötzlichem, drastischem Anstieg der Cholestaseparameter (gamma-GT, alkalischer Phosphatase und Bilirubin). Die Ursache war nicht zu eruieren. Ein Zusammenhang mit der hochdosierten Antibiotikatherapie konnte nicht nachgewiesen, aber auch nicht ausgeschlossen werden.

Komplikationen dieser Art wurden von Kowdley et al. als unerwünschte Wirkung von Cotrimoxazol beschrieben (84).

### **5.4.4 Niere**

Für Kreatinin wurde ein deutlicher Anstieg im zeitlichen Verlauf errechnet (acht Patienten), der Harnstoff war bei zehn Patienten zeitweise erhöht. Alle Patienten erholten sich gut, es entwickelte sich keine chronische Niereninsuffizienz.

Die nephrotoxischen Eigenschaften von Ciprofloxacin und Cotrimoxazol mit einem Anstieg von Kreatinin und Harnstoff bis hin zu einer akuten Niereninsuffizienz wurde schon mehrfach beschrieben (7;91;132;139).

#### **5.4.5 Magen-Darm-Trakt**

Unerwünschte Wirkungen auf den Magen-Darm-Trakt kamen bei der Patientengruppe gehäuft vor (Diarrhoe: 36%, N=22, Obstipation: 36%, N=22, Erbrechen: 9%, N=22, Übelkeit: 41%, N=22,). Dies führte zu Begleitsymptomen wie zum Beispiel Gewichtsverlusten (54 %, N=22).

Diese unerwünschten Wirkungen werden vor allem durch Ciprofloxacin verursacht und wurden häufig beschrieben. Besonders ausgeprägt kamen diese unerwünschten Wirkungen bei alten Patienten vor (27;58;60).

#### **5.4.6 Haut**

Exantheme traten bei zwei Patienten (9%, N=22) auf. In der Literatur wurde eine allergische Reaktion mit diesen durch Ciprofloxacin in 1-2% der Fälle beschrieben (26;60). Hautausschläge traten auch unter der Behandlung mit Cotrimoxazol auf (43).

Das Auftreten einer Mykose der Mundschleimhaut in drei Fällen und der Vaginalschleimhaut in einem Fall wird als unerwünschte Wirkung des Antibiotikums Cotrimoxazol angesehen.

Entsprechende Hinweise wurden zwar in der Literatur nicht aufgeführt, in den entsprechenden Fachinformationen wurde diese Symptomatik aber angesprochen (43).

#### **5.4.7 ZNS**

Drei der Münchener Patienten litten unter depressiven Verstimmungen, eine Patientin musste im Herbst 1999 aufgrund einer manifesten Depression in eine psychiatrische Klinik eingewiesen werden, wobei bei ihr schon vorher depressiven Verstimmungen bestanden hatten. Fünf Patienten gaben vermehrte Kopfschmerzen vor allem zu Beginn der medikamentösen Therapie an, welche im Verlauf schwächer wurden.

Depressive Verstimmungen bis hin zu manifesten Depressionen und Psychosen werden sowohl durch Ciprofloxacin als auch durch Cotrimoxazol verursacht (58;103;114;133).

Bei der Behandlung mit Ciprofloxacin kommen häufig das ZNS betreffende Nebenwirkungen wie Unruhe, Tremor und Kopfschmerzen vor (27).

#### **5.4.8 Stoffwechsel**

Bei drei der insgesamt sieben diabetischen Patienten kam es, vor allem zu Beginn der Therapie, zu hyperglykämischen Phasen.

Blutzuckerentgleisungen im Sinne einer Hypoglykämie unter der Therapie mit Cotrimoxazol sind bisher nur bei stoffwechselgesunden Patienten beschrieben worden (43). Hyperglykämische Phasen traten bisher nicht auf. Das gehäufte Auftreten einer Hyperglykämie ist auch nach Meinung der behandelnden Hausärzte den Begleitumständen zuzuschreiben, da genaue Diätpläne und diabetische Therapien in Phasen der akuten Erkrankung nicht eingehalten werden konnten.

In Hinblick auf die trotz der schweren Entzündung erreichten funktionellen Resultate mit nur einem bakteriell verursachten Rezidiv ohne den Verlust eines Auges scheint die langfristige Antibiotikatherapie mit oben genannter Kombination trotz der hohen Rate an unerwünschten Wirkungen vertretbar und empfehlenswert.

## **5.5 Bewertung der Ergebnisse**

### **5.5.1 Vorteile der durchgeführten Therapie**

Die bei unseren Patienten durchgeführte Kombinationstherapie bestehend aus intravitrealen und systemischen Antibiotika und Glukokortikoiden war aufgrund der massiven entzündlichen Veränderungen an den betroffenen Augen die Therapie der Wahl. Da noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen im Umgang mit dem verursachenden Keim bestanden, war es eine Maßnahme der Vorsicht, die maximal mögliche Therapie anzustreben, um einem foudroyanten Verlauf zu verhindern, der nicht nur den Verlust des Augenlichtes, sondern des ganzen Auges hätte bedeuten können.

Die Entscheidung für oder wider eine Vitrektomie wurde nach klinischen Gesichtspunkten, dass heißt nach dem Ausmass der Infektion, entschieden. 21 Patienten wurden vitrektomiert, da bei ihnen eine massive Entzündung vorlag. Sie erhielten intraoperativ eine intravitreale Antibiotikakombination aus Amikacin und Vancomycin und zusätzlich ein wirksames Glukokortikoid. Bei den übrigen fünf Patienten wurden eine topische Antibiotikatherapie durchgeführt. Die entnommenen Proben von allen Patienten ergaben eine Resistenz des Keimes bzw. nur intermediäre Wirksamkeit bezüglich der intravitrealen Antibiotika, so dass sich die begonnene systemische Therapie mit Ciprofloxacin und Cotrimoxazol als sinnvoll und wirksam erwies. Diese

Antibiotika wurden sensibel (Ciprofloxacin bei Biotyp 1 intermediär) getestet und erfüllten beide die Kriterien einer ausreichenden Penetration in das Innere des Auges und einer guten Wirksamkeit. Die befriedigenden funktionellen Ergebnisse bezüglich des Visus und die niedrige Anzahl von Rezidiven und Komplikationen spricht für die gewählte Therapieform.

### **5.5.2 Nachteile der durchgeführten Therapie**

Aufgrund des hohen Altersdurchschnittes der Patienten war die Anzahl der Therapie induzierten, unerwünschten Wirkungen der Medikamente sehr hoch. Diese waren zum Teil so ausgeprägt, dass sie zu einer stationären Betreuung der betroffenen Patienten führten.

Die hohen Kosten einer intravenösen Antibiotikatherapie sind als Nachteil einer intensivierten Behandlung zu nennen, die zusätzlich zu reinen Materialkosten einen stationären Aufenthalt der Patienten dieser Altersgruppe notwendig macht.

### **5.5.3 Darstellung der Limitationen dieser Arbeit**

Durch den retrospektiven Charakter dieser Arbeit und die niedrige Fallzahl entstanden folgende Probleme:

- Die verschiedenen Informationsquellen wie Patientenakten, Arztbriefe, Fragebögen und persönliche Gespräche brachten mitunter Probleme mit sich. Es erwies sich als schwierig und langwierig, alle Fragebögen von den behandelnden Ärzten und Patienten vollständig ausgefüllt zurück zu erhalten.

- Die Dokumentation und Auswertung der Blutparameter zur Objektivierung der medikamenteninduzierten unerwünschten Wirkungen gestaltete sich problematisch. Es wurden fünf Zeitpunkte (siehe Kap. 3.2, Tabelle 3.1) festgelegt, zu denen alle relevanten Blutwerte gesammelt werden sollten. Die behandelnden Internisten und Hausärzte konnten einige der angeforderten Werte nicht zur Verfügung stellen, so dass ein direkter Vergleich der verschiedenen Werte zu den untersuchten Zeitpunkten schwierig wurde. Die Konsequenz für die Auswertung war ein beschreibender Vergleich der Blutwerte im zeitlichen Verlauf, wobei sich die Werte immer auf die zu diesem Zeitpunkt erreichten Fallzahlen (N), welche variierten, bezogen. Eine Tendenz der Inzidenz verschiedener Nebenwirkungen ist aber zu verzeichnen.
- Die niedrige Fallzahl (26 Patienten) musste bei der statistischen Auswertung besonders berücksichtigt werden.
- Kritisch zu beachten sind auch regionale Unterschiede.
- Bei der Betrachtung der therapeutischen Erfolge mussten bezüglich der Empfindlichkeiten und Resistenzen des Keimes regionale Unterschiede beachtet werden, die groß sein können.

#### **5.5.4 Positive Anmerkung**

- Die Patientenakten, welche wir in der Augenklinik Herzog Carl Theodor in München und in der Universitäts-Augenklinik der LMU München einsehen konnten, erwiesen sich als wertvolle Hilfe bei der



Dokumentation, dem Verlauf der Geschehnisse und bei den Nachforschungen wichtiger Daten.

- Durch intensive interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Operateuren, Internisten und Mikrobiologen wurde die Grundlage für eine erfolgreiche Therapie mit zufriedenstellenden Resultaten für die Patientengruppe gelegt.

### **5.5.5 Bedeutung der Ergebnisse**

Die Dokumentation dieser Infektionsserie erschien sinnvoll und wichtig, um in der Zukunft bei ähnlichen Erkrankungsfällen in Deutschland sicher und schnell therapeutische Entscheidungen treffen zu können. Wichtig auch, weil die *S. maltophilia* induzierte Endophthalmitis in der Weltliteratur bis zum Ende der Recherchen im Jahre 2002 erst zehn mal beschrieben wurde, noch nie gehäuft vorkam und bis Juni 1999 in Deutschland noch keine Patienten betraf. Eine steigende Tendenz in den letzten Jahren ist zu verzeichnen.

Die Ziele dieser Arbeit, einen aktuellen Überblick über die alten und neuen Erkrankungsfälle einschließlich der Behandlungsschemata mit Vor- und Nachteilen zu geben, sind mit der vorliegenden Dokumentation und Auswertung somit erreicht.

## **6. Schlußfolgerung**

Abgesehen von den beschriebenen unerwünschten Wirkungen der Antibiotikatherapie und einem reduzierten Allgemeinzustand vertrugen die Patienten die Therapie gut. Es blieben keine dauerhaften gesundheitlichen Schäden zurück. Aufgrund des hohen Alters der meisten Patienten war der Leidensdruck für jeden Einzelnen hoch. Die Angst um ihr Augenlicht verbunden mit dem Gefühl des Unverständnisses, wie ein solcher Vorfall passieren konnte, kosteten die betroffenen Patienten viel Kraft. Durch das hohe Durchschnittsalter fiel die Anzahl der therapieinduzierten unerwünschten Wirkungen groß aus. Trotzdem war eine Kombinationstherapie bestehend aus intravitrealen und systemischen Medikation sinnvoll, da nur durch einen hoch potenten Antibiotikatherapie Ansatz die betroffenen Augen gerettet werden konnten. Es ist zu berücksichtigen, dass die lokal injizierten Antibiotika keine ausreichende Wirksamkeit in den entsprechenden Antibiogrammen zeigten, wodurch die Notwendigkeit einer wirksamen systemischen Therapie noch größer wurde. Durch das sofortige Reagieren und Kooperieren der behandelnden Augenärzte, Mikrobiologen und Internisten konnten letztlich doch ein foudroyanter Verlauf verhindert werden.

Als Konsequenz der beschriebenen Vorfälle schlugen Bader et al. „eine Neubewertung intraoperativ zu verwendender Augenspüllösungen und vergleichbarer, steril und pyrogenfrei einzusetzender Medizinprodukte als Arzneimittel“ dringend vor. Die Anforderungen an die Produktion sollten z. B. an jene zur Herstellung von Medikamenten zur intravenösen Applikation angepasst werden (6).

## **7. Zusammenfassung**

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Serie von 26 *Stenotrophomonas maltophilia* induzierten Endophthalmitis Erkrankungsfällen in einer retrospektiven Arbeit dokumentiert und analysiert. Dabei wurden sowohl internistische und ophthalmologische, als auch mikrobiologische Aspekte berücksichtigt. Die Infektionen traten im Juni 1999 schon wenige Stunden nach den erfolgreich durchgeführten Kataraktextraktionen infolge der Verunreinigung einer intraoperativen BSS-Spüllösung in München auf, wobei die Kontamination nachweislich durch einen unsterilen Abfüllvorgang in der Herstellerfirma verursacht wurde. Die mikrobiologischen Untersuchungen ergaben, dass zwei verschiedene Biotypen des Keimes vorlagen. Es kam bei den Patienten zu verschieden stark ausgeprägten Entzündungsreaktionen der betroffenen Augen. Es handelte sich hier um die größte bisher bekannt gewordene *S. maltophilia*-Infektionskette in der Ophthalmologie. Bei 21 Patienten (81%) drohte ein foudroyanter Verlauf, so dass konsekutiv eine Entfernung des Glaskörpers (Vitrektomie) vorgenommen werden musste. Mit der medikamentösen Therapie wurde unverzüglich begonnen. Aufgrund der Tatsache, dass eine durch diesen Keim induzierte Endophthalmitis zu diesem Zeitpunkt erst acht mal (am Ende der Literaturrecherche 10 mal) weltweit beschrieben wurde, orientierte sich das interdisziplinär therapierende Ärzteteam an den bisher gesammelten Erkenntnissen. Es galt einerseits, eine für diesen tendentiell multiresistenten Keim wirksame Medikamentengruppe zu finden, welche andererseits in das Innere des menschlichen Auges mit hier ausreichenden Konzentrationen penetrierte. Es wurde mit Imipenem intravenös anbehandelt und nach Erhalt der Resistenzschemata auf eine Kombinationstherapie mit Ciprofloxacin i.v./oral und Cotrimoxazol i.v. umgestellt. Zusätzlich wurde Fluorocortolon oral verabreicht. Bei den Patienten mit Vitrektomie und Vorderkammerspülung wurden intraoperativ Vancomycin,

Amikacin oder Imipenem und Dexamethason intravitreal injiziert. Subkonjunktival wurden Optocillin und Solu Decortin verabreicht. Ein Augentropfenschema wurde zur Komplettierung der Therapie festgelegt. Nach zehntägiger intravenöser Therapie wurde die Medikation auf orale Gabe umgestellt und durchschnittlich für vier Wochen fortgeführt. Der Visus der Patienten entwickelte sich unter Berücksichtigung der Schwere des Krankheitsbildes befriedigend. Bei fünf Patienten (21%) kam es im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten zu okulären Komplikationen. In einem Fall trat ein Rezidiv durch *S. maltophilia* auf. Es kam in keinem Fall zu einem Verlust des Auges. Die Nebenwirkungen der Antibiotikatherapie waren, vermutlich auch aufgrund des hohen Durchschnittsalters der Patienten (74,65 Jahre) ausgeprägt. Sie betrafen vorwiegend den Magen-Darm-Trakt, die Niere, die Haut, die Schleimhäute und den neurologisch-psychiatrischen Bereich. Bei der Auswertung der Laborparameter fielen erhöhte Leber- und Nierenwerte auf. Eine Leukozytose als Ausdruck der Entzündung sowie eine Granulozytose und Lymphozytopenie als Folge der Glukokortikoidgabe wurde im zeitlichen Verlauf festgestellt. Alle veränderten Werte, mit Ausnahme der schon präoperativ erhöhten, lagen zum Zeitpunkt des 6-Monate follow-up wieder im Normbereich. Abschließend ist anzumerken, dass eine Kombination aus intravitrealer und systemischer Antibiotikagabe aufgrund der schweren okulären Infektion und der nicht ausreichenden Wirksamkeit der intravitrealen Antibiotika (nach Resistenzschema) für die Patientengruppe der richtige therapeutische Ansatz war. Als Konsequenz der dramatischen Vorfälle schlugen Bader et al. eine Neubewertung der Richtlinien für intraoperativ zu verwendende Spüllösungen vor (6). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Erkrankungsserie erneut die Notwendigkeit einer konsequenten Zusammenarbeit zwischen Operateuren, Klinikern und Mikrobiologen aufgezeigt hat. Nur durch das schnelle Handeln und die interdisziplinäre Kooperation konnten die 26 Patienten einer optimalen Therapie zugeführt werden.

## **8. Literaturverzeichnis**

1. Adenis FP, Denis F, Mounier M. Ciprofloxacin levels in human eye after oral and intravenous administration. ICAAC: Abstract 1987.
2. Alonso A, Martinez JL. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*. Antimicrob.Agents Chemother. 1997;41(5):1140-2.
3. Ariyasu RG, Nakamura T, Trousdale MD, Smith RE. Intraoperative bacterial contamination of the aqueous humor. Ophthalmic Surg. 1993;24(6):367-73.
4. Aznar R, Alcaide E. Siderophores and related outer membrane proteins produced by pseudomonads isolated from eels and freshwater. FEMS Microbiol.Lett. 1992;77(1-3):269-75.
5. Bader, L., Maydl, G., and Heesemann, J. Ausbruch von bakteriellen Kontaminationen bei Intensiv-Patienten eines Großklinikums durch Verwendung nicht-sterilisierter Entnahmespritzen für Blutgasanalysen. Abstract. 50.Tagung der DGHM und DGI ISSN 1433-3988, 57. 1998.
6. Bader, L., Riedel, K., Maydl, G., Ritter, E., Wirsing von König, C., Meroe, A., Billing, J., Hensel, G., and Heesemann, J. Postoperative *Stenotrophomonas maltophilia*-Augeninfektionen durch beim Hersteller kontaminierte intraokulare Spüllösung. DGHM-Jahrestagung 1999 Nr. 6P6.
7. Bailey JR, Trott SA, Philbrick JT. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. Am.J Nephrol. 1992;12(4):271-3.
8. Barr AL, Whineray M. Immune thrombocytopenia induced by cotrimoxazole. Aust.N.Z.J Med. 1980;10(1):54-5.
9. Bauman WC, D'Amico DJ. Surgical techniques in diagnosis and management of suspected endophthalmitis. Int.Ophthalmol.Clin. 1992;32(2):113-28.
10. Beck R, van Keyserlingk J, Fischer U, Guthoff R, Drewelow B. Penetration of ciprofloxacin, norfloxacin and ofloxacin into the aqueous humor using different topical application modes. Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol. 1999;237(2):89-92.
11. Behrens-Baumann W, Martell J. Ciprofloxacin concentrations in human aqueous humor following intravenous administration. Chemotherapy 1987;33(5):328-30.

12. Ben Tovim T, Eylan E, Romano A, Stein R. Gram-negative bacteria isolated from external eye infections. *Infection* 1974;2(3):162-5.
13. Berg G, Balling G. Bacterial antagonists to *Verticillium dahliae*. *J Phytopathol.* 1994;141:99-110.
14. Bialasiewicz AA. Infektionskrankheiten des Auges. Stuttgart, Jena, New York: Gustav Fischer; 1995.
15. Blake RC, Choate DM, Bardhan S, Revis N, Barton LL, Zocco TG. Chemical transformation of toxic metals by a *Pseudomonas* strain from a toxic waste site. *Environ.Toxicol.Chem.* 1993;12:1365-76.
16. Bonfiglio G, Stefani S, Nicoletti G. Clinical isolate of a *Xanthomonas maltophilia* strain producing L1 deficient and L2 inducible  $\beta$ -Lactamases. *Chemotherapy* 1995;41:121-4.
17. Bottone EJ, Reitano M, Janda JM, Troy K, Cuttner J. *Pseudomonas maltophilia* exoenzyme activity as correlate in pathogenesis of ecthyma gangrenosum. *J.Clin.Microbiol.* 1986;24(6):995-7.
18. Britt AJ, Bruce NC, Lowe CR. Identification of a cocaine esterase in a strain of *Pseudomonas maltophilia*. *J.Bacteriol.* 1992;174(7):2087-94.
19. Brod RD, Flynn HW, Clarkson JG, Pflugfelder SC, Culbertson WW, Miller D. Endogenous *Candida* endophthalmitis. Management without intravenous amphotericin B. *Ophthalmology* 1990;97(5):666-72.
20. Carlson AN, Koch DD. Endophthalmitis following Nd:YAG laser posterior capsulotomy. *Ophthalmic Surg.* 1988;19(3):168-70.
21. Cekic O, Batman C, Yasar U, Basci NE, Bozkurt A, Kayaalp SO. Human aqueous and vitreous humour levels of ciprofloxacin following oral and topical administration. *Eye* 1999;13 ( Pt 4):555-8.
22. Chaudhry NA, Flynn HW, Jr., Smiddy WE, Miller D. *Xanthomonas maltophilia* endophthalmitis after cataract surgery. *Arch.Ophthalmol.* 2000;118(4):572-5.
23. Chen S, Stroh E, Wald K, Jalkh A. *Xanthomonas maltophilia* Endophthalmitis After Implantation of Sustained-release Ganciclovir. *Am.J.Ophthalmol.* 1992;114(6):772-3.
24. Cullmann W. Antibiotic susceptibility and outer membrane proteins of clinical *Xanthomonas maltophilia* isolates. *Chemotherapy* 1991;37(4):246-50.

25. Cullmann W, Dick W. Heterogeneity of beta-lactamase production in *Pseudomonas maltophilia*, a nosocomial pathogen. *Chemotherapy* 1990;36(2):117-26.
26. Davis H, McGoodwin E, Reed TG. Anaphylactoid reactions reported after treatment with ciprofloxacin. *Ann.Intern.Med.* 1989;111(12):1041-3.
27. Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs* 1996;51(6):1019-74.
28. de Kaspar HM, Grasbon T, Kampik A. [In Process Citation]. *Ophthalmologe* 2000;97(10):703-7.
29. Denton M, Hall MJ, Todd NJ, Kerr KG, Littlewood JM. Improved isolation of *Stenotrophomonas maltophilia* from the sputa of patients with cystic fibrosis using a selective medium. *Clin.Microbiol.Infect* 2000;6(7):395-6.
30. Denton M, Kerr KG. Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin.Microbiol.Rev.* 1998;11(1):57-80.
31. Denton M, Todd NJ, Kerr KG, Hawkey PM, Littlewood JM. Molecular epidemiology of *Stenotrophomonas maltophilia* isolated from clinical specimens from patients with cystic fibrosis and associated environmental samples. *J Clin.Microbiol.* 1998;36(7):1953-8.
32. Denton M, Todd NJ, Littlewood JM. Role of anti-pseudomonal antibiotics in the emergence of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients. *Eur.J Clin.Microbiol.Infect Dis.* 1996;15(5):402-5.
33. Doft BH. The endophthalmitis vitrectomy study. *Arch.Ophthalmol.* 1991;109(4):487-9.
34. Doft BH, Barza M. Ceftazidime or amikacin: choice of intravitreal antimicrobials in the treatment of postoperative endophthalmitis. *Arch.Ophthalmol.* 1994;112(1):17-8.
35. Doft BH, Kelsey SF, Wisniewski S, Metz DJ, Lobes L, Rinkoff J et al. Treatment of endophthalmitis after cataract extraction [published erratum appears in *Retina* 1995;15(1):74]. *Retina* 1994;14(4):297-304.
36. Drancourt M, Bollet C, Raoult D. *Stenotrophomonas africana* sp. nov., an opportunistic human pathogen in Africa. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 1997;47(1):160-3.

37. Driebe WT, Mandelbaum S, Forster RK, Schwartz LK, Culbertson WW. Pseudophakic endophthalmitis. Diagnosis and management. *Ophthalmology* 1986;93(4):442-8.
38. Durmaz B, Marol S, Durmaz R, Oram O, Hepsen IF, Gunal S. Aqueous humor penetration of topically applied ciprofloxacin, ofloxacin and tobramycin. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(4):413-5.
39. Elting LS, Khardori N, Bodey GP, Fainstein V. Nosocomial infection caused by *Xanthomonas maltophilia*: a case-control study of predisposing factors. *Infect Control Hosp.Epidemiol.* 1990;11(3):134-8.
40. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Doft et al.. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. *Arch.Ophthalmol.* 1995;113:1479-96.
41. Felegie TP, Yu VL, Rumans LW, Yee RB. Susceptibility of *Pseudomonas maltophilia* to antimicrobial agents, singly and in combination. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1979;16(6):833-7.
42. Fenton JJ, Harsch HH, Klein D. Production of volatile nitrogenous compounds from the degradation of streptomycin by *Pseudomonas maltophilia*. *J.Bacteriol.* 1973;116(3):1267-72.
43. Firma Hoffmann-La Roche AG. Bactrim Roche, Fachinformation. 1998.
44. Firma Hoffmann-La Roche AG. Welcher Art ist die Diffusion der Wirkstoffe von <Bactrim> in die extrazellulären Körperflüssigkeiten und die Gewebe? Fragen aus der Praxis 1998.
45. Firma Hoffmann-La Roche AG. Ciprofloxacin Fachinformation. 1999.
46. Forster RK. Experimental postoperative endophthalmitis. *Trans.Am.Ophthalmol.Soc.* 1992;90:505-59.
47. Fuchs S, Simon Z, Brezis M. Fatal hepatic failure associated with ciprofloxacin [letter] [see comments]. *Lancet* 1994;343(8899):738-9.
48. Garcia-Rodriguez JA, Garcia Sanchez JE, Munoz Bellido JL, Garcia Garcia MI, Garcia Sanchez E. Kinetics of antimicrobial activity of aztreonam/clavulanic acid (2:1) against *Xanthomonas maltophilia*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1991;27:552-4.
49. Garrison MW, Anderson DE, Campbell DM, Carroll KC, Malone CL, Anderson JD et al. *Stenotrophomonas maltophilia*: emergence of multidrug-resistant strains during therapy and in an in vitro pharmacodynamic chamber model. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1996;40(12):2859-64.



50. Gilardi GL. *Pseudomonas maltophilia* infection in man. *Am.J.Clin.Pathol.* 1969;51:58-61.
51. Grehn F. *Augenheilkunde*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1998: 155-160; 254-256.
52. Grover S, Woodward SR, Caticha O, Carrell DT, Odell WD. Partial nucleotide sequence of the *Xanthomonas maltophilia* chorionic gonadotropin-like receptor. *Biochem.Biophys.Res.Comm.* 1993;190(2):371-6.
53. Grover S, Woodward SR, Odell WD. Complete sequence of the gene encoding a chorionic gonadotropin-like protein from *Xanthomonas maltophilia*. *Gene* 1995;156(1):75-8.
54. Hahn, Falke, Kaufmann, Ullmann. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1999: 857-861.
55. Hasenfratz G. [Echographic findings with standardized echography in acute endophthalmitis]. *Fortschr.Ophthalmol.* 1987;84(3):255-7.
56. Heath T, Currie B. Nosocomial and community-acquired *Xanthomonas maltophilia* infection in tropical Australia. *J Hosp.Infect* 1995;30(4):309-13.
57. Hernandez-Duquino H, Rosenberg FA. Antibiotic-resistant *Pseudomonas* in bottled drinking water. *Can.J.Microbiol.* 1987;33:286-9.
58. Heyd A, Haverstock D. Retrospective analysis of the safety profile of oral and intravenous ciprofloxacin in a geriatric population. *Clin.Ther.* 2000;22(10):1239-50.
59. Holmes B, Lapage SP, Easterling BG. Distribution in clinical material and identification of *Pseudomonas maltophilia*. *J.Clin.Pathol.* 1979;32:66-72.
60. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N.Engl.J.Med.* 1991;324(6):384-94.
61. Horio N, Horiguchi M, Murakami K, Yamamoto E, Miyake Y. *Stenotrophomonas maltophilia* endophthalmitis after intraocular lens implantation. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 2000;238(4):299-301.
62. Hughes DS, Hill RJ. Infectious endophthalmitis after cataract surgery. *Br.J.Ophthalmol.* 1994;78(3):227-32.

63. Hulisz DT, File TM. Predisposing factors and antibiotic use in nosocomial infections caused by *Xanthomonas maltophilia*. *Infect Control Hosp.Epidemiol.* 1992;13(8):489-90.
64. Jager GV, Brinkman CJ, van Tilburg CJ, Beekhuis WH, Joosse MV. Pseudophakic endophthalmitis. *Doc.Ophthalmol.* 1992;82(1-2):109-14.
65. Jakobi M, Winkelmann G, Kaiser D, Kempler C, Jung G, Berg G et al. Maltophilin: a new antifungal compound produced by *Stenotrophomonas maltophilia* R3089. *J.Antibiot.(Tokyo)* 1996;49(11):1101-4.
66. Javitt JC, Vitale S, Canner JK, Street DA, Krakauer H, McBean AM et al. National outcomes of cataract extraction. Endophthalmitis following inpatient surgery. *Arch.Ophthalmol.* 1991;109(8):1085-9.
67. Jick H, Derby LE. Is co-trimoxazole safe? [letter]. *Lancet* 1995;345(8957):1118-9.
68. Jucker BA, Harms H, Zehnder AJ. Adhesion of the positively charged bacterium *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia* 70401 to glass and Teflon. *J.Bacteriol.* 1996;178(18):5472-9.
69. Juffs HS. Identification of *Pseudomonas* spp. isolated from milk produced in South Eastern Queensland. *J.Appl.Bacteriol.* 1973;36(4):585-98.
70. Kaiser GM, Tso PC, Morris R, McCurdy D. *Xanthomonas maltophilia* Endophthalmitis After Cataract Extraction. *Am.J.Ophthalmol.* 1997;123(3):410-1.
71. Karpati F, Malmborg AS, Alfredsson H, Hjelte L, Strandvik B. Bacterial colonisation with *Xanthomonas maltophilia*-a retrospective study in a cystic fibrosis patient population. *Infection* 1994;22:258-63.
72. Kattan HM, Flynn HW, Pflugfelder SC, Robertson C, Forster RK. Nosocomial endophthalmitis survey. Current incidence of infection after intraocular surgery. *Ophthalmology* 1991;98(2):227-38.
73. Kelly MD, Mortensen JE, Konkle BA, Stull TL. A plasmid mediating production of a  $\beta$ -Lactamase by *Stenotrophomonas maltophilia*. *Curr.Ther.Res.* 1995;56:152-62.
74. Keren G, Alhalel A, Bartov E, Kitzes-Cohen R, Rubinstein E, Segev S et al. The intravitreal penetration of orally administered ciprofloxacin in humans. *Invest Ophthalmol.Vis.Sci.* 1991;32(8):2388-92.
75. Kerr JR. Inhibition of growth of fungi pathogenic to man by *Stenotrophomonas maltophilia*. *J.Med.Microbiol.* 1996;45(5):380-2.

76. Kerr, K. G., Anson, J., and Hawkey, P. M. Adherence of clinical and environmental strains of *Xanthomonas maltophilia* to plastic material. Abstr. B-339. Abstract of the 94th General Meeting of the American Society for Microbiology 1994.
77. Kerr KG, Corps CM, Hawkey PM. Infections due to *Xanthomonas maltophilia* in patients with hematologic malignancy. *Rev Infect Dis.* 1991;13(4):762.
78. Kerr KG, Denton M, Todd N, Corps CM, Kumari P, Hawkey PM. A new selective differential medium for isolation of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 1996;15(7):607-10.
79. Kerr KG, Hawkey PM, Child JA, Norfolk DR, Anderson AW. *Pseudomonas maltophilia* infections in neutropenic patients and the use of imipenem. *Postgrad.Med.J* 1990;66(782):1090.
80. Khardori N, Elting L, Wong E, Schable B, Bodey GP. Nosocomial infections due to *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) in patients with cancer. *Rev Infect Dis.* 1990;12(6):997-1003.
81. Khardori N, Reuben A, Rosenbaum B, Rolston K, Bodey GP. In vitro susceptibility of *Xanthomonas* (*Pseudomonas*) *maltophilia* to newer antimicrobial agents. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1990;34(8):1609-10.
82. Koul S, Philipson A, Philipson BT. Incidence of endophthalmitis in Sweden. *Acta Ophthalmol.(Copenh)* 1989;67(5):499-503.
83. Kowalski RP, Karenchak LM, Eller AW. The role of ciprofloxacin in endophthalmitis therapy. *Am.J.Ophthalmol.* 1993;116(6):695-9.
84. Kowdley KV, Keefe EB, Fawaz KA. Prolonged cholestasis due to trimethoprim sulfamethoxazole. *Gastroenterology* 1992;102(6):2148-50.
85. Lecso-Bornet M, Pierre J, Sarkis-Karam D, Lubera S, Bergogne-Berezin E. Susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to six quinolones and study of outer membrane proteins in resistant mutants selected in vitro. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1992;36(3):669-71.
86. Lee NA, Clark DP. A natural isolate of *Pseudomonas maltophilia* which degrades aromatic sulfonic acids. *FEMS Microbiol.Lett.* 1993;107(2-3):151-5.
87. Leitritz, L. Resistenzstatistik 2000/2001. Max von Pettenkofer-Institut. 2001.

88. Lesar TS, Fiscella RG. Antimicrobial drug delivery to the eye. *Drug Intell.Clin.Pharm.* 1985;19(9):642-54.
89. Lesk MR, Ammann H, Marcil G, Vinet B, Lamer L, Sebag M. The penetration of oral ciprofloxacin into the aqueous humor, vitreous, and subretinal fluid of humans. *Am.J Ophthalmol.* 1993;115(5):623-8.
90. Liebsch R. *Augenheilkunde*. München: Urban&Fischer; 1999: 125-131.
91. Lo WK, Rolston KV, Rubenstein EB, Bodey GP. Ciprofloxacin-induced nephrotoxicity in patients with cancer [see comments]. *Arch.Intern.Med.* 1993;153(10):1258-62.
92. Lund OE, Stefani FH. Das Auge und seine Schutzorgane. In: Eder;Gedigk: *Lehrbuch der allgemeinen und speziellen Pathologie und pathologischen Anatomie*. 33ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1990: 870-880.
93. Lund OE, Kampik A. [Vitreotomy in endophthalmitis]. *Klin.Monatsbl.Augenheilkd.* 1983;182(1):30-5.
94. Madu AA, Mayers M, Perkins R, Liu W, Drusano GL, Aswani R et al. Aqueous and vitreous penetration of ciprofloxacin following different modes of systemic administration. *Exp.Eye Res.* 1996;63(2):129-36.
95. Maes M. Fast classification of plant-associated bacteria in the *Xanthomonas* genus. *FEMS Microbiol.Lett.* 1993;113:161-6.
96. Mandelbaum S, Forster RK. Endophthalmitis associated with filtering blebs. *Int.Ophthalmol.Clin.* 1987;27(2):107-11.
97. Maningo E, Watanakunakorn C. *Xanthomonas maltophilia* and *Pseudomonas cepacia* in lower respiratory tracts of patients in critical care units. *J Infect* 1995;31(2):89-92.
98. Marshall WF, Keating MR, Anhalt JP, Steckelberg JM. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging nosocomial pathogen. *Mayo Clin.Proc.* 1989;64(9):1097-104.
99. Marshall WF, Keating MR, Anhalt JP, Steckelberg JM. *Xanthomonas maltophilia*: an emerging nosocomial pathogen. *Mayo Clin.Proc.* 1989;64(9):1097-104.
100. Martino R, Martinez C, Pericas R, Salazar R, Sola C, Brunet S et al. Bacteremia due to glucose non-fermenting gram-negative bacilli in patients with hematological neoplasias and solid tumors. *Eur.J Clin.Microbiol.Infect Dis.* 1996;15(7):610-5.

101. Maruyama S, Minagawa M, Shimizu T, Oya H, Yamamoto S, Musha N et al. Administration of glucocorticoids markedly increases the numbers of granulocytes and extrathymic T cells in the bone marrow. *Cell Immunol.* 1999;194(1):28-35.
102. Maxwell DP, Diamond JG, May DR. Surgical wound defects associated with endophthalmitis. *Ophthalmic Surg.* 1994;25(3):157-61.
103. McCue JD, Zandt JR. Acute psychoses associated with the use of ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Am.J.Med.* 1991;90(4):528-9.
104. McKee KT, Melly MA, Greene HL, Schaffner W. Gram-negative bacillary sepsis associated with use of lipid emulsion in parenteral nutrition. *Am.J.Dis.Child* 1979;133(6):649-50.
105. Meier P, Wiedemann P. [Endophthalmitis--clinical picture, therapy and prevention (published erratum appears in *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1998 Mar;212(3):162)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997;210(4):175-91.
106. Meredith TA. Vitrectomie for infectious endophthalmitis. In: Ryan, S.J., Glaser, B.M., Michels, R.G.: *Retina. Surgical retina.* St. Louis: The C.V.Mosby Company; 1989: 601-609.
107. Meredith, T. A., Aguilar, H. E., Miller, M. J., Gardner, S. K., Trabelsi, A., and Wilson, L. A. Comparative treatment of experimental *Staphylococcus epidermidis* endophthalmitis. *Arch.Ophthalmol.* 1990;108(6):857-860.
108. Moody MR, Young WM. In vitro susceptibility of *Pseudomonas cepacia* and *Pseudomonas maltophilia* to trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1975;7(6):836-9.
109. Morlet N, Graham GG, Gatus B, McLachlan AJ, Salonikas C, Naidoo D et al. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the human eye: a clinical study and population pharmacokinetic analysis. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000;44(6):1674-9.
110. Moss CW, Samuels SB, Liddle J, McKinney RM. Occurrence of branched-chain hydroxy fatty acids in *Pseudomonas maltophilia*. *J.Bacteriol.* 1973;114(3):1018-24.
111. Moss CW, Samuels SB, Weaver RE. Cellular fatty acid composition of selected *Pseudomonas* species. *Appl.Microbiol.* 1972;24(4):596-8.
112. Muder RR, Harris AP, Muller S, Edmond M, Chow JW, Papadakis K et al. Bacteremia due to *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*: a

- prospective, multicenter study of 91 episodes. Clin.Infect.Dis. 1996;22(3):508-12.
113. Muder RR, Yu VL, Dummer JS, Vinson C, Lumish RM. Infections caused by *Pseudomonas maltophilia*. Expanding clinical spectrum. Arch.Intern.Med. 1987;147(9):1672-4.
  114. Mulhall JP, Bergmann LS. Ciprofloxacin-induced acute psychosis. Urology 1995;46(1):102-3.
  115. Munoz JL, Garcia MI, Munoz S, Leal S, Fajardo M, Garcia-Rodriguez JA. Activity of trimethoprim/sulfamethoxazole plus polymyxin B against multiresistant *Stenotrophomonas maltophilia*. Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis. 1996;15(11):879-82.
  116. Nawaz MS, Franklin W, Cerniglia CE. Degradation of acrylamide by immobilized cells of a *Pseudomonas* sp. and *Xanthomonas maltophilia*. Can.J.Microbiol. 1993;39(2):207-12.
  117. Nord CE, Sjoberg L, Wadstrom T, Wretling B. Characterization of three *Aeromonas* and nine *pseudomonas* species by extracellular enzymes and haemolysins. Med.Microbiol.Immunol.(Berl) 1975;161(2):79-87.
  118. Oberdisse, Hackenthal, Kuschinsky. Pharmakologie und Toxikologie. 2.Auflage 1999: 640-642.
  119. Ormerod, L. D., Ho, D. H., Becker, L. E., Cruise, R. J., Grohar, H. I., Paton, B. G., Frederick, A. J., Topping, T. M., Weiter, J. J., and Buzney, S. M. Endophthalmitis caused by coagulase-negative staphylococci. Disease spectrum and outcome. Ophthalmology 100(5), 715-723. 1993.
  120. Ormerod LD, Paton BG, Haaf J, Topping TM, Baker AS. Anaerobic bacterial endophthalmitis. Ophthalmology 1987;94(7):799-808.
  121. Ozturk F, Kortunay S, Kurt E, Ilker SS, Basci NE, Bozkurt A. Penetration of topical and oral ciprofloxacin into the aqueous and vitreous humor in inflamed eyes. Retina 1999;19(3):218-22.
  122. Ömer B, Levent A, Nazan E. Two cases of *Stenotrophomonas Maltophilia* Endophthalmitis. Ophthalmic Surg. 2002;33:253-6.
  123. Palleroni NJ, Bradbury JF. *Stenotrophomonas*, a new bacterial genus for *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1980) Swings et al. 1983. Int.J.Syst.Bacteriol. 1993;43(3):606-9.

124. Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of 123 *Xanthomonas maltophilia* strains to cinafloxacin, PD 131628, PD 138312, PD 140248, ciprofloxacin, and ofloxacin. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1994;38(2):369-70.
125. Pankuch GA, Jacobs MR, Rittenhouse SF, Appelbaum PC. Susceptibilities of 123 strains of *Xanthomonas maltophilia* to eight beta-lactams (including beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations) and ciprofloxacin tested by five methods. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1994;38(10):2317-22.
126. Papapetropoulou M, Iliopolou J, Rodopolou G, Detorakis J, Paniara O. Occurrence and antibiotic resistance of *Pseudomonas* species isolated from drinking water in southern Greece. *J.Chemother.* 1994;6:111-6.
127. Parr MD, Bertch KE, Rapp RP. Amino acid stability and microbial growth in total parenteral nutrient solutions. *Am.J.Hosp.Pharm.* 1985;42(12):2688-91.
128. Penland RL, Wilhelmus KR. *Stenotrophomonas maltophilia* ocular infections. *Arch.Ophthalmol.* 1996;114(4):433-6.
129. Piest KL, Kincaid MC, Tetz MR, Apple DJ, Roberts WA, Price FW. Localized endophthalmitis: a newly described cause of the so-called toxic lens syndrome. *J.Cataract Refract.Surg.* 1987;13(5):498-510.
130. Poulos CD, Matsumura SO, Willey BM, Low DE, McGeer A. In vitro activities of antimicrobial combinations against *Stenotrophomonas (Xanthomonas) maltophilia*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1995;39(10):2220-3.
131. Ransohoff DF, Jacobs G. Terminal hepatic failure following a small dose of sulfamethoxazole- trimethoprim. *Gastroenterology* 1981;80(4):816-9.
132. Rastogi S, Atkinson JL, McCarthy JT. Allergic nephropathy associated with ciprofloxacin. *Mayo Clin.Proc.* 1990;65(7):987-9.
133. Reeves RR. Ciprofloxacin-induced psychosis. *Ann.Pharmacother.* 1992;26(7-8):930-1.
134. Rieder J, Ellerhorst B, Schwartz DE. [Penetration of sulfamethoxazole and trimethoprim into the anterior chamber in humans (author's transl)]. *Albrecht.Von.Graefes Arch.Klin Exp.Ophthalmol.* 1974;190(1):51-61.
135. Rolston KV, Anaissie EA, Bodey GP. In-vitro susceptibility of *Pseudomonas* species to fifteen antimicrobial agents. *J.Antimicrob.Chemother.* 1987;19(2):193-6.

136. Rolston KV, Messer M, Ho DH. Comparative in vitro activities of newer quinolones against *Pseudomonas* species and *Xanthomonas maltophilia* isolated from patients with cancer. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990;34(9):1812-3.
137. Rosenthal SL. Sources of *pseudomonas* and *acinetobacter* species found in human culture materials. *Am.J.Clin.Pathol.* 1974;62(6):807-11.
138. Sachsenweger M. *Augenheilkunde*. Stuttgart: Hippokrates Verlag; 1994: 203-211.
139. Schwarz A, Perez-Canto A. Nephrotoxicity of antiinfective drugs. *Int.J Clin.Pharmacol.Ther.* 1998;36(3):164-7.
140. Snyder ME, Katz HR. Ciprofloxacin-resistant bacterial keratitis. *Am.J Ophthalmol.* 1992;114(3):336-8.
141. Speaker, M. G. and Menikoff, J. A. Postoperative endophthalmitis: pathogenesis, prophylaxis, and management. *Int.Ophthalmol.Clin.* 1993;33(1), 51-70.
142. Suilen, J.-G., Pittet, D., and Siegrist, H. *Stenotrophomonas maltophilia*: aktuelle Realitäten im Spitalmilieu. *Swiss-Noso*, [www.hospvvd.ch](http://www.hospvvd.ch) 1999;6(3), 1-6.
143. Sutter VL. Identification of *Pseudomonas* species isolated from hospital environment and human sources. *Appl.Environ.Microbiol.* 1968;16:1532-8.
144. Swings, J., De Vos, P., Van den Mooter, M., and De Ley, J. Transfer of *Pseudomonas maltophilia* Hugh 1981 to the genus *Xanthomonas* as *Xanthomonas maltophilia* (Hugh 1981) comb. nov. *Int.J.Syst.Bacteriol.* 1983;33:409-413.
145. Thorel JB, Daragon A, Manchon N, Courtois H. [Acute cotrimoxazole-induced thrombocytopenia, facilitating role of phenobarbital (author's transl)]. *Sem.Hop.* 1981;57(17-18):914-5.
146. Traub WH, Leonhard B, Bauer D. Antibiotic susceptibility of *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: comparative (NCCLS criteria) evaluation of antimicrobial drugs with the agar dilution and the agar disk diffusion (Bauer-Kirby) tests. *Chemotherapy* 1998;44(3):164-73.
147. Traub WH, Leonhard B, Bauer D. *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*: in vitro susceptibility to selected antimicrobial drugs, single



and combined, with and without defibrinated human blood. *Chemotherapy* 1998;44(5):293-304.

148. Valdezate S, Vindel A, Baquero F, Canton R. Comparative in vitro activity of quinolones against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Eur.J.Clin.Microbiol.Infect.Dis.* 1999;18(12):908-11.
149. Vanhoof, R., Sonck, P., and Hannecart-Pokorni, E. The role of lipopolysaccharide anionic binding sites in aminoglycosides uptake in *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*. *J.Antimicrob.Chemother.* 1995;35:167-171.
150. Vartivarian S, Anaissie E, Bodey G, Sprigg H, Rolston K. A changing pattern of susceptibility of *Xanthomonas maltophilia* to antimicrobial agents: implications for therapy. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1994;38(3):624-7.
151. Vazquez SC, Mac Cormack WP, Rios Merino LN, Fraile ER. Factors influencing protease production by two Antarctic strains of *Stenotrophomonas maltophilia*. *Rev.Argent Microbiol.* 2000;32(2):53-62.
152. Verbraeken, H. and Rysselaere, M. Bacteriological study of 92 cases of proven infectious endophthalmitis treated with pars plana vitrectomy. *Ophthalmologica.* 1991;203:17-23.
153. Verweij PE, Meis JF, Christmann V, Van der BM, Melchers WJ, Hilderink BG et al. Nosocomial outbreak of colonization and infection with *Stenotrophomonas maltophilia* in preterm infants associated with contaminated tap water. *Epidemiol.Infect* 1998;120(3):251-6.
154. Villeneuve JP, Davies C, Cote J. Suspected ciprofloxacin-induced hepatotoxicity. *Ann.Pharmacother.* 1995;29(3):257-9.
155. Visalli MA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Activities of three quinolones, alone and in combination with extended- spectrum cephalosporins or gentamicin, against *Stenotrophomonas maltophilia*. *Antimicrob.Agents Chemother.* 1998;42(8):2002-5.
156. Weber, D. J., Hoffman, K. L., Thoft, R. A., and Baker, A. S. Endophthalmitis following intraocular lens implantation: report of 30 cases and review of the literature. *Rev Infect Dis.* 1986;8(1):12-20.
157. Weiss K, Restieri C, De Carolis E, Laverdiere M, Guay H. Comparative activity of new quinolones against 326 clinical isolates of *Stenotrophomonas maltophilia*. *J.Antimicrob.Chemother.* 2000;45(3):363-5.

158. Wheat PF, Winstanley TG, Spencer RC. Effect of temperature on antimicrobial susceptibilities of *Pseudomonas maltophilia*. *J.Clin.Pathol.* 1985;38(9):1055-8.
159. Wilcox, M. H., Winstanley, T. G., and Spencer, R. C. Outer membrane protein profiles of *Xanthomonas maltophilia* isolates displaying temperature-dependent susceptibility to gentamicin. *J.Antimicrob.Chemother.* 1994.33,663-666.
160. Yamazaki, E., Ishii, J., Sato, K., and Nakae, T. The barrier function of the outer membrane of *Pseudomonas maltophilia* in the diffusion of saccharides and beta-lactam antibiotics. *FEMS Microbiol.Lett.* 1989. 60, 85-88.
161. Yao JD, Louie M, Louie L, Goodfellow J, Simor AE. Comparison of E test and agar dilution for antimicrobial susceptibility testing of *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*) *maltophilia*. *J.Clin.Microbiol.* 1995;33(5):1428-30.
162. Yu, V. L., Felegie, T. P., Yee, R. B., Pasculle, A. W., and Taylor, F. H. Synergistic interaction in vitro with use of three antibiotics simultaneously against *Pseudomonas maltophilia*. *J.Infect.Dis.* 1980. 142, 602-607.
163. Yu, V. L., Rumans, L. W., Wing, R., McLeod, R., Sattler, F. N., Harvey, R. M., and Deresinski, S. C. *Pseudomonas maltophilia* causing heroin-associated infective endocarditis. *Arch.Intern.Med.* 1978. 138, 1667-1671.
164. Zhang L, Li XZ, Poole K. Multiple antibiotic resistance in *Stenotrophomonas maltophilia*: involvement of a multidrug efflux system. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2000;44(2):287-93.

## **9. Anhang**

### **9.1 Fragebogen Internisten I**

	Wert ca. Anfang Juni 1999	Wert ca. Ende Juli 1999	Wert ca. Ende 1999
<b>Leukozyten</b>			
<b>Erythrozyten</b>			
<b>Hämoglobin</b>			
<b>Hämatokrit</b>			
<b>Thrombozyten</b>			
<b>Neutrophile</b>			
<b>Lymphozyten</b>			
<b>Monozyten</b>			
<b>Eosinophile</b>			
<b>Basophile</b>			
<b>Atypische</b>			
<b>Quick</b>			
<b>PTT</b>			
<b>GOT</b>			
<b>GPT</b>			
<b>gamma-GT</b>			
<b>Harnstoff</b>			
<b>(Harnstoff-N)</b>			
<b>Kreatinin</b>			
<b>Kalium</b>			
<b>CRP</b>			
<b>anderer path. Wert</b>			
<b>anderer path. Wert</b>			
<b>anderer path. Wert</b>			

**Tabelle 9.1:** Fragebogen Internisten I.

## 9.2 Fragebogen Internisten II

### Anamnese und Zwischenanamnese

(die Punkte 1-11 beziehen sich auf die Zeit während und nach der Antibiotikabehandlung ab Ende Juni 1999)

**Patient/in:**

**geb.:**

Kam es zu...	Ja	Nein	Wenn ja...
1. Gewichtsveränderungen?			Wie viel?
2. Übelkeit?			Bis wann?
3. Erbrechen?			Bis wann?
4. Diarrhoe?			Bis wann?
5. Obstipation?			Bis wann?
6. Allergische Reaktionen?			Welcher Art?
7. Blutdruckveränderungen?			Welcher Art?
8. Neu aufgetretene Tachykardie?			Seit wann?
9. Neu aufgetretene Bradykardie?			Seit wann?
10. Neu aufgetr. neurol. Störungen?			Welche?
11. Psychiatrische Auffälligkeiten?			Welche? Seit wann?
12. Diabetes mellitus?			Seit wann?
13. Andere Erkrankungen?			Welche?
14. Nikotinabusus?			
15. Alkoholabusus?			

**Tabelle 9.2:** Fragebogen Internisten II.

### 9.3 Fragebogen Augenärzte

	Wert ca. Anfang Juni 1999	Wert ca. Ende Juli 1999	Wert ca. Ende 1999
<b>Visus des rechten Auges:</b>			
<b>Visus des linken Auges:</b>			

	Ja	Nein	Wenn ja....
<b>Entzündungszeichen am betroffenen Auge?</b>	O	O	welche?
<b>Weitere Operationen am betroffenen Auge?</b>	O	O	Welche und wann?

**Tabelle 9.3:** Fragebogen Augenärzte.

## 9.4 Fragebogen Patienten

Zutreffendes bitte ankreuzen: ⊗

Die Fragen beziehen sich auf die Zeit während der Behandlung der Augenentzündung im <b>Sommer 1999!</b>	<u>Ja</u>	<u>Nein</u>
Haben Sie während der Behandlung 1999 <u>abgenommen</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Übelkeit</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Erbrechen</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Durchfall</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Verstopfungen</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Magenprobleme</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<u>Hautausschlag</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hatten Sie vermehrt <u>Kopfschmerzen</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leiden Sie an einer <u>Zuckererkrankung</u> ?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hatten Sie noch <u>andere Beschwerden</u> während der Behandlung?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Welche?	

**Tabelle 9.4:** Fragebogen Patienten.

## **9.5 Danksagung**

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. J. Bogner, der mir in allen Phasen der Entstehung dieser Arbeit mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat. Ich danke meiner Familie, die mir das Studium ermöglicht und mich stets positiv und unterstützend begleitet hat.

## 9.6 Curriculum vitae

### Persönliche Daten

Name	Irina Susanne Eschler
Geburtsdatum	17. April 1974
Geburtsort	Kaiserslautern
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig
Eltern	Olaf Eschler, Dipl.-Ökonom Eva Eschler, geb. Röhrich, Lehrerin
Geschwister	Sonja Essler, geb. Eschler, Kunsthistorikerin

### Ärztliche Tätigkeiten

Seit 05/2003	Ärztin im Praktikum, Rotes Kreuz Krankenhaus Kassel, Klinik für Allgemein- und Unfallchirurgie
--------------	---

### Hochschulausbildung

11/2002	3. Staatsexamen Humanmedizin, LMU München
05/2002-09/2002	Praktisches Jahr Chirurgie, Städt. Krankenhaus München-Harlaching
02/2002-05/2002	Praktisches Jahr Innere Medizin, Städt. Krankenhaus München-Harlaching
10/2001-02/2002	Praktisches Jahr Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitäts-Frauenklinik der LMU München
08/2001	2. Staatsexamen Humanmedizin, LMU München
03/1999	1. Staatsexamen Humanmedizin, LMU München
03/1998	Physikum Humanmedizin, LMU München
05/1994	Studienbeginn Humanmedizin, LMU München



## **Schul Ausbildung**

1993	Abitur, Jacob-Grimm Schule Kassel, Gymnasium
1990-1993	Jacob-Grimm Schule Kassel, Gymnasium
1987-1990	Wilhelmschule Kassel, Gymnasium
1981-1987	Freie Waldorfschule Kassel